

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Odette GALLIEN

1^{re} THÈSE. — "Modifications apportées par l'irradiation X aux lipides et à quelques autres constituants du foie de cobaye".

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

devant la Commission d'examen

M. MONNIER Président

Mlle LE BRETON }
M. COUTEAUX } Examineurs

PARIS
DERMONT, ÉDITEUR
22, RUE DU FOUR, PARIS

1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026



THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Odette GALLIEN

1^{re} THÈSE. — "Modifications apportées par l'irradiation X aux lipides et à quelques autres constituants du foie de cobaye".

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

devant la Commission d'examen

M. MONNIER Président

Mlle LE BRETON }
M. COUTEAUX } Examineurs

PARIS
DERMONT, ÉDITEUR
22, RUE DU FOUR, PARIS

1959



Je remercie M. le Professeur LACASSAGNE, Membre de l'Institut, de sa bienveillante attention pour la conduite de ce travail ; ainsi que M. CAHN, Directeur de Recherches au C.N.R.S. qui m'a accordé toutes facilités matérielles pour sa réalisation.

Je remercie également M. le Docteur J.-F. DUPLAN de son aide et de ses conseils.

A M. MONNIER, M^{lle} LE BRETON et M. COUTEAUX, qui ont bien voulu accepter de faire partie du jury de cette thèse, j'adresse l'expression de ma vive gratitude.

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen : J. PÉRÈS

G. JULIA	T Anal. sup. et Alg. sup.	L'HÉRITIER	T Génétique.
FOCH	T Mécan. phys. et expér.	GRIVET	T Radioélectricité.
DE BROGLIE	T Théories physiques.	PONCIN	T Mécanique générale.
PRENANT	T Anatomie et Hist. comp.	DUBREIL	T Arithmétique et théorie des nombres.
PÉRÈS	T Mécan. fluides et appl.	QUELET	T Chimie organique.
M. CURIE	T Physique (S.P.C.N.).	CAGNIARD	T Géophysique appliquée.
BARRABÉ	T Géol. struct. et Géol. appl.	CHAMPETIER	T Chimie macromolécul.
J. BOURCART	T Géogr. phy. et Géol. dyn.	CUVILLIER	T Géol. struct. et géol. appl.
PLANTEFOL	T Botanique.	JUNG	T Pétrographie.
GRASSE	T Evol. des êtres organisés.	TRILLAT	T Microsc. et diff. élect.
PRÉVOST	T Chimie organique.	WIEMANN	T Chimie org. et struct.
BOULIGAND	T Applic. de l'analyse à la géométrie.	JACQUINOT	T Spectrosc. et phys. cél.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	VASSY	T Phys. de l'atmosphère.
WYART	T Minéralogie.	DESTOUCHES	T Théories physiques.
TEISSIER	T Zoologie.	M. PRUVOST	T Géologie.
MANGENOT	T Biologie végétale.	AMIEL	T Chimie gén. (P.C.B.).
P. AUGER	T Physique quant. et relativité.	HOCART	T Minéralogie.
MONNIER	T Physiol. générale.	J.P. MATHIEU	T Physique (P.C.B.).
PIVETEAU	T Paléontologie.	COUTEAUX	T Biol. Animale (P.C.B.).
ROCARD	T Physique (E.N.S.).	MAY	T Biol. Animale (P.C.B.).
H. CARTAN	T Mathématiques (E.N.S.).	CHOQUET	T Calcul diff. et int.
LAFFITTE	T Chimie générale.	FELDMANN	T Biologie (P.C.B.).
FAVARD	T Géométrie supérieure.	GUINIER	T Physique des solides.
COULOMB	T Physique du globe.	JOST	T Physiol. comparée.
M ^{lle} COUSIN	T Biol. anim. (S.P.C.N.).	FORTET	T Calcul des probabilités.
CHRÉTIEN	T Chimie minérale.	SCHWARTZ	T Calcul diff. et intégral.
P. DRACH	T Zoologie.	CHOUARD	T Physiol. végétale.
KASTLER	T Physique (E.N.S.).	MALAVARD	T Aviation.
EPRHUSSI	T Génétique.	BRELOT	T Calcul différentiel.
WURMSER	T Biologie phys.-chim.	NORMANT	T Chimie organique.
RIVIÈRE	T Géologie (S.P.C.N.).	BÉNARD	T Chimie (P.C.B.).
GAUTHERET	T Biol. végétale (P.C.B.).	BUVAT	T Botanique (E.N.S.).
LUCAS	T Recherches physiques.	DUGUÉ	T Statistiques mathém.
A. THOMAS	T Biologie cellulaire.	GELOSO	T Chimie (S.P.C.N.).
ARNULF	T Optique appliquée.	SOULAIAC	T Psychophysiologie.
M. MORAND	T Enseignement de phys.	ULRICH	T Physiologie végétale.
SOLEILLET	T Physique.	MARÉCHAL	T Optique théor. et appl.
FORTIER	T Mécan. exp. des fluides.	KIRRMANN	T Théories chimiques.
DANJON	T Astronomie.	CHADEFAUD	T Botanique.
LAPORTE	T Phys. gén. et radioactivité.	DESTRIAU	T Physique (M.P.C.).
JANET	T Méc. analytique et méc. cél.	M ^{lle} LE BRETON	T Physiologie générale.
PETIT	T Biologie maritime.	SALEM	T Mathématiques génér.
QUENEY	T Météo. et dyn. atmosph.	LELONG	T Mathématiques génér. Anat. et histol. comp.
GALLIEN	T Embryologie.	DEVILLERS	T Topologie algébrique.
EICHHORN	T Biol. vég. (S.P.C.N.).	EHRESMANN	T Physique (S.P.C.N.).
DE CUGNAC	T Biol. vég. (S.P.C.N.).	FRANÇON	T Géogr. phys. et géol. dvn.
M ^{lle} CAUCHOIS	T Chimie physique.	GLANGEAUD	T Mathématiques (M.P.C.).
THELLIER	T Physique du globe.	GODEMENT	T Calcul des probabilités.
		PISOT	T Géologie.
		ROCH E.	

SCHATZMANN	Astrophysique.	GAUTHIER	T Mécanique appliquée.
TERMIER	T Paléontologie stratigr.	BARCHEWITZ	Chimie physique.
ZAMANSKY	T Mathématiques gén.	BROSSEL	Physique atomique.
LENNUIER	Physique (M.G.P.).	BUSER	Biologie anim. (P.C.B.).
RIZET	Génétique.	CAMUS	Biol. vég. (P.C.B.).
ROUTHIER	Géologie appliquée.	CASTAING	Physique générale
M ^{me} TONNELAT	T Théories physiques.	CURIEN	Minér. et cristal.
DIXMIER	T Mathématiques (M.P.C.).	MOYSE	Physiologie végétale.
SOUCHAY	T Chimie générale.	NOIROT	Evolution des êtres org.
AIGRAIN	T Electrotechnique.	PANNETIER	Chimie (S.P.C.N.).
BRUSSET	Chimie minérale	POSSOMPES	Biologie anim. (P.C.B.).
M. LÉVY	Physique théorique.	PULLMANN	Chimie théorique.
LENORMANT	T Physiologie.	TEILLAC	Phys. nucl. et radioact.
M ^{me} CHAIX	Chimie biologique.	TONNELAT	Biol. physico-chimique.
M ^{me} HUREL-PY	Biol. vég. (P.C.B.).	VILLE	Econométrie.
PIAUX	Chimie (P.C.B.).	WILLEMART	Chimie (P.C.B.).
BRUN	Méc. expér. des fluides.	DODÉ	T Chimie.
LEDERER	T Chimie des subst. organ. nat.	FREYMAN	T Physique (S.P.C.N.).
M ^{me} DUBREIL	T Mathématiques.	GUINOCHE	T Biol. vég. (Orsay).
M ^{me} LELONG	T Mathématiques (E.N.S.).	ROLLET	T Chimie (P.C.B.).
BELLAIR	T Géologie (S.P.C.N.).	M ^{lle} JOSIEN	T Chimie (P.C.B.).
COTTE	T Physique (M.P.C.).	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des groupes.
DUBOIS J.E.	T Chimie (S.P.C.N.).	ARNOULT	T Physique (Orsay).
LAMOTTE	Zoologie (E.N.S.).	CHAPELLE	T Physique (Orsay).
LE ROLLAND	Méc. des fluides.	DELANGE	T Mathématiques (Orsay).
MICHEL André	T Chimie (S.P.C.N.).	DENY	T Mathématiques (Orsay).
OLMER	T Energétique générale.	GERMAIN P.	T Méc. théor. des fluides.
ROUAULT	T Physique générale.	LUCAS G.	T Géologie.

Secrétaire Général : C. MONIER

CHAPITRE PREMIER

Introduction et Historique

Très rapidement après la découverte des rayons X, il fut établi que le nouveau rayonnement avait la propriété d'agir sur les organes internes des êtres vivants. Les premières observations expérimentales à ce sujet furent publiées en 1903 (3), (111). Dès lors, la possibilité que le foie, organe essentiel, soit vulnérable à l'action des rayons X a retenu l'attention des praticiens comme celle des expérimentateurs. HEINEKE, dans un article aujourd'hui classique (83), décrivait les dommages causés par l'irradiation X aux organes lymphoïdes et à la moelle osseuse. Au cours de ce travail, il avait également recherché les effets des rayons X sur le foie de Souris et de Cobaye, sans observer toutefois de changements pathologiques.

Par la suite, un nombre considérable de travaux ont été consacrés à l'irradiation expérimentale du foie. Signalons que, parallèlement à l'action des rayons X, celle du radium sur les tissus hépatiques faisait l'objet d'études expérimentales, mais l'action externe ou interne des radioéléments ne sera pas rappelée ici. Nous nous en tiendrons seulement à l'examen des effets de l'irradiation *in vivo* par une source externe de rayons X sur le foie normal, en suivant plus particulièrement les modifications des lipides hépatiques.

Les premiers expérimentateurs ne disposaient que de rayonnement relativement peu pénétrant, mais les tubes émetteurs de rayons X reçurent des perfectionnements continuels qui permirent d'obtenir un rayonnement dur et stable. La définition en 1928 d'une unité internationale de quantité de rayonnement émis, le *r*, constitua également un grand progrès ; elle permit une estimation plus exacte des doses de rayonnement émises par les appareils générateurs, et les comparaisons entre les résultats des différents auteurs en furent considérablement facilitées.

Dans leur majorité, surtout jusqu'à la dernière guerre, les travaux ont été surtout orientés vers la recherche de lésions histopathologiques après irradiation locale, qui traduiraient l'action directe des rayons X sur cet organe. D'autre part, les répercussions d'une irradiation totale du corps sur la morphologie du foie, sur les modifications biochimiques de ses composants et sur ses troubles fonctionnels ont été étudiées par différents groupes de chercheurs.

* Nous allons examiner les principaux résultats acquis sur ces différents sujets.

A. — IRRADIATION LOCALE DU FOIE

1° Irradiation de la région hépatique.

En 1904, parut le premier article spécifiquement consacré à l'irradiation expérimentale du foie. Son auteur, SCHOLTZ, administrait des doses fractionnées de rayonnement sur la région hépatique du Lapin. Mais comme ce rayonnement était très peu pénétrant, il n'obtint qu'une ulcération cutanée de la région irradiée (156).

Peu après, SELDIN irradiia un cobaye en plusieurs séances sur une moitié de la région hépatique, l'autre moitié servant de témoin. Il ne releva aucune différence entre le tissu hépatique de l'une et l'autre zone (157).

TRIBONDEAU et HUDELET ont pratiqué chez le lapin adulte une technique d'irradiation analogue à celle de SELDIN. Du côté irradié, ils n'observaient aucune radiolésion du foie. Au contraire, après le même traitement, le foie de Chat nouveau-né était très gravement touché et restait définitivement atrophié. Quelques cellules avaient subi une dégénérescence graisseuse (172). C'est la première observation de surcharge graisseuse de la cellule hépatique après irradiation.

LÜDIN reprit l'étude de l'histopathologie du foie, après l'avoir exposé à une série d'irradiations localisées sur la région hépatique (116). Dans une première série d'expériences, il irradiia la région hépatique de quatre cobayes et de deux lapins avec plusieurs doses très rapprochées de rayonnement mou. Les animaux moururent rapidement avec un foie très congestionné, mais sans autre dommage apparent. Dans une deuxième série, six cobayes reçurent jusqu'à la mort des doses espacées de rayonnement filtré. Dans ces conditions, la survie était prolongée de plusieurs semaines. Chez les deux cobayes qui avaient résisté le plus longtemps, on trouva un début d'altération de la cellule hépatique consistant en modifications cytoplasmiques et nucléaires, avec inclusions graisseuses dans certaines cellules.

TSUZUKI, après de fortes doses uniques de rayons localisées au foie, n'obtient chez le Lapin que de la congestion et de légères altérations cytologiques qui se réparent rapidement quand la dose reçue permet la survie de l'animal (174).

POHLE et BUNTING ont irradié la région hépatique du Rat avec différentes doses uniques allant de 600 à 2.500 r (140). Des examens cytologiques sont pratiqués à intervalles réguliers pendant les trente premiers jours après l'irradiation. Des altérations cellulaires peu importantes : œdème, dégénérescence trouble suivie d'atrophie passagère, apparaissent en deux temps, aux deuxième et dixième jours. La restauration est complète au trentième jour. Il y a parfois infiltration lipidique de quelques cellules, sans jamais constituer de stéatose du parenchyme.

De ce travail, il faut rapprocher celui d'ARIEL (5), qui irradie la région hépatique du Lapin sur un champ de petite surface, de sorte qu'une partie seulement du foie est exposée au rayonnement X. Chaque animal reçoit ainsi une dose unique variant de 300 à 100.000 r, selon les groupes. Dans chaque groupe, l'étude histologique du foie est faite immédiatement après l'irradiation puis à intervalles réguliers au cours des semaines suivantes. Les doses de 300 à 3.000 r provoquent seulement de la congestion des petits vaisseaux et un œdème extracellulaire centrolobulaire qui disparaît assez vite. Pour une dose de 30.000 r, la congestion et l'œdème s'aggravent et persistent au-delà de la première semaine. Il apparaît des zones disséminées de nécrose, mais le foie est entièrement restauré au 20^e jour. Une dose de 50.000 r provoque rapidement une nécrose étendue du parenchyme. On observe une infiltration lipidique uniquement limitée aux zones nécrosées. Après 100.000 r, les lapins meurent très rapidement ; chez ceux qui survivent 60 heures, l'architecture du foie est désorganisée et le parenchyme gravement nécrosé.

Dans un autre ordre d'idée, FISHEL, a étudié simultanément les variations cycliques en sens contraire du glycogène et de la bile dans les premières heures qui suivent l'irradiation locale du foie de Rat (63).

DOUB, BOLLIGER et HARTMANN ont cherché à produire des altérations durables du foie, particulièrement des cirrhoses, en irradiant localement in situ le foie de Chien par petites doses répétées chaque semaine. Au bout de deux à cinq mois, trois des huit chiens en expérience mouraient avec un foie atrophie et gras. L'examen histologique montrait de la nécrose localisée une légère fibrose mais pas de cirrhose (49). L'état nutritionnel des chiens n'est pas mentionné dans cette étude.

Plus récemment, WILSON et STOWELL ont observé d'importantes altérations cytologiques du foie de souris à jeun, après une forte irradiation locale de la région hépatique (178). Les souris sont maintenues à jeun pendant les trois jours que dure l'expérience. Au troisième jour, le cytoplasme des cellules hépatiques accuse une diminution de volume qui

tient surtout à une réduction très marquée des enclaves lipidiques par rapport à celles des témoins jeûneurs. Chez les souris irradiées, les lipides sont localisés électivement au centre du lobule, tandis que des zones de nécrose apparaissent à sa périphérie. Ces faits démontrent une nette influence de l'irradiation sur le métabolisme lipidique du foie de souris.

2° Irradiation du foie extériorisé.

BOLLIGER et INGLIS ont suivi les radiolésions tardives résultant de l'irradiation à forte dose du foie extériorisé de chien (21). Le foie reçoit ainsi directement une dose unique et massive allant de 1.800 r à 5.200 r selon les animaux. La mortalité est élevée, les morts précoces résultant de péritonites et de pneumonies. Les altérations hépatiques les plus fréquentes, chez les chiens morts dans les 42 premiers jours, sont un épaississement œdémateux de la capsule de Glisson, de la dégénérescence trouble et de la nécrose localisée. Les animaux qui survivent plus longtemps meurent d'insuffisance hépatique en 5 à 16 mois. Des biopsies successives permettent de suivre l'évolution de graves lésions du tissu conjonctif : fibrose, cirrhose, calcification ; ensuite, une nécrose aiguë centrolobulaire étendue à tout le parenchyme apparaît à la période terminale. A aucun moment, il n'a été observé de stéatose caractérisée du foie.

Cette expérience particulièrement importante montre qu'une dose de rayons X suffisamment forte, administrée sur le foie directement exposé, provoque de graves lésions, aucun tissu n'étant indéfiniment radiorésistant. Mais certaines de ces lésions ne se développent que lentement et ne seront décelables que si l'animal survit assez longtemps.

Deux importantes revues générales concernant l'histopathologie du foie après irradiation limitée à la région hépatique ont été publiées : celles de RHOADES (149) et de FRIEDMAN (64). Les conclusions de ces deux auteurs sont voisines, bien que le premier soit beaucoup plus catégorique sur la radiorésistance exceptionnelle du foie de mammifère, dont les altérations décelées après irradiation seraient dues uniquement à des réactions secondaires de l'organisme.

B. — IRRADIATION LOCALE D'AUTRES TERRITOIRES QUE LA REGION HEPATIQUE

WARREN et WHIPPLE ont pratiqué des irradiations partielles du thorax ou de l'abdomen chez le chien. Dans l'un et l'autre cas, ils n'observent aucune lésion du foie bien que la dernière modalité d'irradiation provoque la mort des animaux (176).

Russ et ses collaborateurs étudient les lésions de l'intestin et du foie chez des animaux irradiés tantôt sur l'abdomen, tantôt sur tout le corps. Ils obtiennent ainsi de la congestion et de la nécrose hépatique, sans surcharge lipidique caractérisée (152).

LEBLOND et SEGAL ont démontré que l'irradiation à forte dose de la tête ou du train postérieur du rat déclenchait dans les 48 heures un ensemble d'effets à distance, intéressant la rate, le thymus et les surrénales, auxquels s'ajoutent fréquemment des ulcérations stomacales et une infiltration lipidique du foie. La surrénalectomie supprime leur apparition (104).

Pour ces auteurs, l'infiltration graisseuse hépatique qui suit l'irradiation d'un champ ne comprenant pas le foie, doit être seulement considérée comme une réaction secondaire associée au syndrome général d'alarme (103), (104).

C. — IRRADIATION TOTALE DU CORPS

1° Irradiation totale unique.

Indépendamment des résultats que nous venons de résumer, plusieurs expérimentateurs avaient observé des modifications morphologiques du foie : congestion, œdème, nécrose, stéatose, lorsque le champ d'irradiation était étendu à la totalité du corps. Des doses considérablement inférieures deviennent alors capables de provoquer des altérations hépatiques. L'étude des altérations consécutives à l'irradiation totale du corps a suscité une quantité de travaux d'orientations diverses faisant intervenir des méthodes d'investigation tant histologiques que biochimiques.

a) MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES.

KRAUSE et ZIEGLER, dans un important mémoire, ont publié leurs observations sur les modifications morphologiques d'organes de souris, rat et chien, irradiés en totalité. Le foie de tous ces animaux ne révélait aucune radiolésion apparente (98).

HAYASHI et MARUYAMA (82) ont comparé les altérations cytologiques du parenchyme hépatique du cobaye après une irradiation totale par un rayonnement mou et après sensibilisation immunologique au sérum de cheval. La seule différence consiste en l'apparition d'un excès de lipides dans les cellules hépatiques de l'animal irradié, phénomène qui ne se rencontre jamais chez l'animal sensibilisé à des protéines étrangères. Ils en concluent que des réactions d'autoanaphylaxie jouent probablement un rôle dans la mortalité du cobaye irradié.

ELLINGER a passé une revue détaillée de tous les résultats obtenus sur la réponse du foie aux différentes modalités d'irradiation. Après les avoir complétés par des travaux personnels, il en tire la conclusion que les rayons X sont à classer parmi les agents hépatotoxiques, car leurs effets sur le foie, tant cytologiques que métaboliques, ont une certaine analogie avec ceux du phosphore (57). La régularité de l'infiltration du foie par les graisses soudanophiles, qu'il a personnellement vérifiée chez le Cobaye et la Souris, le conduit à proposer le degré de surcharge lipidique (évalué histologiquement) comme critère de l'effet toxique des rayons X sur le foie. Cette idée d'un « Fat Index » a été développée ailleurs (59). Bien que les facteurs extrahépatiques jouent un rôle indiscutable dans la réaction du foie à l'irradiation totale, le foie n'en serait pas moins un organe radiosensible.

SCHLUMBERGER et VAZQUEZ, après irradiation totale du singe Rhésus à dose léthale, ont fait, entre autres observations, l'étude histologique du foie, sans jamais y rencontrer de dystrophie graisseuse du parenchyme (155).

KOHN (96) a étudié les modifications du foie de souris dans les mois qui suivent leur irradiation totale à dose léthale moyenne. Au bout de quelques semaines, le foie diminue de poids ; beaucoup plus tard (490 jours), il présente des altérations morphologiques nettes : hépatite diffuse, lésions des parois artérielles. Une irradiation totale est donc susceptible de provoquer dans le foie des modifications chroniques.

b) MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES.

Glycogène. A la suite d'observations cliniques, les premières recherches biochimiques sur les composants du foie ont porté sur le glycogène hépatique et le métabolisme général des glucides des animaux irradiés en totalité. STRAUSS et ROTHER (165), puis TSUKAMOTO (173), ont entrepris l'étude détaillée de ces troubles. Le dernier de ces auteurs a démontré la coexistence, chez le lapin irradié, d'une élévation de la glycémie, d'une moindre tolérance à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et d'une forte diminution du glycogène hépatique.

La chute du glycogène hépatique chez l'animal irradié a été amplement confirmée depuis. Nous ne pouvons entrer ici dans le détail d'un nombre trop important de travaux ; nous rappellerons seulement que ce phénomène est précédé chez le rat à jeun d'une augmentation de ce constituant dans les 48 heures qui suivent une irradiation totale (136), (151).

Lipides. C'est à LOW-BEER que l'on doit le seul travail de biochimie publié avant la dernière guerre sur les modifications lipidiques après irradiation X. Il a exclusivement suivi les variations du cholestérol dans le sang, la rate et le foie de souris irradiée en totalité. Après une dose

léthale, le cholestérol augmente significativement dans la rate et le foie, tandis qu'il diminue dans le sang (115).

Depuis les quinze dernières années, l'étude des modifications biochimiques du foie d'animal irradié s'est considérablement développée. Pour nous en tenir au domaine qui nous intéresse plus particulièrement, il paraît maintenant certain que l'irradiation totale des mammifères a un effet perturbateur sur le métabolisme général des lipides. La plupart des espèces animales accusent des altérations qualitatives et quantitatives des constituants lipoprotéiques de leur plasma dès les premiers jours qui suivent l'irradiation (66), (87). En outre, à cette période, la synthèse des acides gras de la moelle osseuse est à la fois perturbée et accélérée (4). Le foie, qui joue un rôle primordial dans la régulation des phospholipides plasmatiques, manifeste également une série de troubles métaboliques précoces et souvent transitoires, que la technique d'incorporation des précurseurs marqués a permis de détecter. Nous citerons brièvement quelques-uns de ces résultats. L'irradiation totale à dose supraléthale agit dans les 48 heures suivantes sur la vitesse d'incorporation *in vitro* du P_{32} aux phospholipides du foie de Rat (61). Une plus faible dose de rayons est sans effet (46). Toutefois, après une forte dose, le foie de rat se comporte différemment *in vitro* et *in vivo*. Dans le dernier cas, l'activité spécifique du phosphore lipidique reste identique à celle des témoins au lieu d'augmenter (177). Chez la Souris *in vivo*, au contraire, l'activité spécifique de la fraction phospholipidique augmente nettement dès la première demi-heure qui suit l'administration d'une dose léthale moyenne sur tout le corps (159). Les deux derniers groupes d'auteurs font remarquer que l'accroissement de l'activité spécifique du phosphore lipidique n'indique sans doute pas une synthèse accélérée des phospholipides eux-mêmes, mais proviendrait d'une action du rayonnement sur les précurseurs des phospholipides.

Cependant, les résultats de MOREHOUSE et SEARCY (134) sont en faveur d'une exagération précoce de la synthèse des phospholipides ainsi que de celle des acides gras glycéridiques dans le foie d'animal irradié ; sans qu'à cette période les teneurs en lipides totaux et acides gras totaux soient différents de celles des foies témoins (133).

GOULD et ses collaborateurs, utilisant l'acétate marqué comme précurseur, n'ont pas trouvé d'accélération significative de la vitesse de synthèse des acides gras hépatiques, mais la vitesse de synthèse du cholestérol est au moins décuplée, bien que la teneur du foie en cholestérol total soit légèrement inférieure à la normal (69).

Il ne faut jamais oublier que l'interprétation des résultats obtenus avec la technique des traceurs radioactifs est toujours très délicate, comme HEVESY l'a signalé à maintes reprises (85), (86). Pour l'étude d'effets moins immédiats mais plus directement perceptibles, les méthodes classiques d'examen biochimique n'en gardent pas moins leur intérêt.

CONIGLIO et ses collaborateurs ont consacré plusieurs travaux à l'influence de l'irradiation totale sur la teneur du foie en lipides et sur le bilan lipidique du rat (44). Ils ont très justement souligné la nécessité, dans ces expériences, de toujours adjoindre à chaque animal irradié un témoin qui reçoive journellement la même quantité de nourriture au cours de toute la période d'observation. Dans ces conditions, ils ont montré que l'irradiation à dose subléthale ne causait aucun trouble dans l'absorption ou l'excrétion des graisses chez le rat, dont par ailleurs les teneurs du foie en lipides ne varient pas pendant les 42 jours qui suivent l'exposition aux rayons. Des résultats identiques ont été retrouvés par ce groupe d'auteurs chez le singe Rhésus (45), confirmant ainsi le travail de SCHLUMBERGER et VAZQUEZ déjà cité (155).

2° Irradiation totale fractionnée.

L'irradiation totale du corps se fait en plusieurs séances discontinues, soit quotidiennes soit espacées.

KRAUSE et ZIEGLER (98), chez la Souris, le Cobaye et le Lapin n'ont pas davantage obtenu de modifications hépatiques par irradiations fractionnées qu'après une irradiation unique.

MARUYAMA (123) a irradié des cobayes jusqu'à la mort par doses espacées de plusieurs jours ainsi que par doses journalières. Il a constaté une différence dans les altérations morphologiques présentées par le foie dans l'une et l'autre série. L'infiltration graisseuse et la disparition du glycogène leur sont communes, mais l'atteinte des cellules du parenchyme va jusqu'à la nécrose lorsque les doses sont espacées. A l'autopsie, les modifications des organes rappellent les effets du choc anaphylactique (cf. 82).

STROUD et ses collaborateurs ont remarqué une légère diminution du poids du foie après 7 semaines d'expérience chez la Souris exposée à une irradiation fractionnée (166).

CHEVALLIER et BURG ont obtenu une stéatose hépatique bien caractérisée en soumettant des rats à une succession de doses quotidiennes de 50 r sur tout le corps jusqu'à la mort. Les examens biochimiques et histologiques, en parfaite concordance, révèlent une infiltration glycéridique de tout le parenchyme, à disposition centrolobulaire. Quand la dose quotidienne de rayons X est augmentée, l'importance de la stéatose diminue ; elle devient nulle pour des doses de 500 r par jour (34). Ces résultats sont d'un grand intérêt, mais il faut remarquer que les rats en expérience recevaient de l'auréomycine, dont l'influence propre sur le métabolisme lipidique est certaine (28), (29).

Au terme de la revue des principaux travaux consacrés à l'action des rayons X sur le foie, on est frappé par leur multiplicité et par une

discordance certaine entre les résultats trouvés. Le point qui semble le mieux établi est la difficulté à produire des radiolésions morphologiques du foie par irradiation locale de la région hépatique. Cependant, des recherches récentes, utilisant des techniques nouvelles d'histologie (175), et de caryométrie (154), remettent en question la notion de radiorésistance exceptionnelle du foie. L'an dernier, DAY-ALBERT (47) a mis en évidence des anomalies latentes de la mitose de la cellule hépatique après irradiation totale du corps ou irradiation localisée au foie. Cette lésion durable, sinon définitive, ne se révèle que si on provoque artificiellement une accélération du rythme des divisions cellulaires.

En ce qui concerne les modifications des lipides hépatiques, cette réponse particulière du foie à l'irradiation a donné lieu à des résultats très contradictoires. Elle n'apparaît pas comme un résultat absolument constant de l'action des rayons. Est-elle, comme le pense ELLINGER, un critère particulièrement bon de l'effet toxique général des rayons, ou n'est-elle qu'une conséquence banale de la dénutrition ou de la réaction générale d'alarme ? Les modifications des lipides sont-elles les plus significatives ou s'accompagnent-elles au contraire de modifications plus spécifiques des autres composants du foie ?

Pour essayer de trouver une réponse à ces questions, nous avons recherché systématiquement, sur une espèce animale convenable, les conditions expérimentales nécessaires à l'apparition d'une surcharge lipidique du foie. Les variations simultanées des lipides de l'eau, des protéines et du glycogène ont été suivies consécutivement à des irradiations totales ou locales. L'étude biochimique des modifications de la composition du foie a été complétée par un examen morphologique de coupes, ce qui a permis de mieux définir le caractère de la surcharge lipidique et parfois de mettre en évidence d'indéniables altérations du cytoplasme cellulaire.

CHAPITRE II

Matériel et Méthodes

I. — MATERIEL

A) Choix de l'espèce animale.

Les travaux que nous venons de résumer montrent que l'augmentation des lipides hépatiques n'est pas une conséquence obligatoire de l'irradiation X chez tous les mammifères. Sans doute, les auteurs se sont-ils placés dans des conditions expérimentales très différentes, plus ou moins favorables à l'apparition de cette réponse particulière. Il est évident que les effets des rayons X sur un organisme sont étroitement dépendants de facteurs tels que : caractéristiques du rayonnement, dose totale administrée, étendue du champ d'irradiation, localisation du champ, etc...

Mais la lecture des résultats met en relief un facteur expérimental qui semble jouer ici un rôle tout particulier, l'espèce animale. Tandis que le foie du Cobaye ou celui de la Souris se chargent en lipides après une irradiation à dose léthale, ceux du Singe et du Rat ne présentent pas cette altération dans des conditions d'irradiation comparables. Il dépend uniquement de l'espèce animale que l'on observe ou non le phénomène qui sert de point de départ à notre travail. Son choix a donc une importance primordiale.

Ceci est d'autant plus vrai que l'étude systématique des répercussions de l'irradiation X sur la composition chimique du foie telle que nous voulons l'entreprendre n'aura de sens que si l'on soumet une seule et même espèce animale à diverses modalités d'exposition aux rayons, celles-ci constituant la principale variable de l'expérimentation. Il est bien certain que les différences entre les radiosensibilités d'organe ou d'organisme des divers animaux, pour ne parler que des plus fondamentales, interdisent au cours d'une discussion d'ensemble la comparaison

de résultats obtenus tantôt sur une espèce, tantôt sur une autre, dans des conditions d'irradiation elles aussi dissemblables. Comme l'a dit à peu près FRIEDMANN, les constantes physiques du rayonnement seraient-elles identiques, le foie d'une souris irradiée en totalité ne réagira jamais de façon comparable au foie extériorisé et seul irradié d'un chien (64).

La plupart des auteurs ont obtenu des résultats négatifs avec le Rat ; la prédominance chez cet animal des radiolésions intestinales dans la maladie aiguë des rayons le rendrait par ailleurs impropre à notre expérimentation.

ELLINGER (57) avait trouvé le Cobaye et la Souris également favorables à l'observation du foie gras de l'irradiation totale ; notre choix s'est arrêté sur le Cobaye.

En premier lieu, après une irradiation léthale de tout le corps, le Cobaye présente un syndrome hémorragique qui n'est pas sans analogie avec celui de l'Homme. D'autre part, tous les animaux irradiés réduisent spontanément leur ration alimentaire ; il faut évaluer le plus exactement possible la quantité de nourriture ingérée journellement par chaque animal irradié, puis donner une ration identique au témoin qui doit lui être associé, afin de séparer les effets propres du jeûne partiel sur la composition du foie d'avec ceux du rayonnement. Cette opération serait très difficile à réaliser avec précision chez la Souris.

Enfin, le foie de Cobaye est assez volumineux pour que le dosage de ses constituants chimiques puisse être effectué sur l'organe entier pris isolément, ce qui permet d'en suivre les variations individuelles dans les meilleures conditions.

B) Conditions de vie des cobayes.

Nous avons utilisé des cobayes mâles de race commune, et homogène, de la variété dite « panaché à poil court et lisse », âgés de 5 à 7 mois et pesant entre 450 et 600 grammes au départ de l'expérience.

Exceptionnellement, un groupe de cobayes plus gros, âgés de plus de 10 mois, dont le poids dépasse 700 grammes, a constitué un lot de témoins de l'expérimentation du chapitre 9. Tous ces cobayes provenaient du même élevage, où ils recevaient une nourriture exempte d'antibiotiques.

Avant leur mise en expérience, ils restent au moins deux semaines en observation au laboratoire. Ils sont ensuite logés en cages individuelles dans une pièce où la température est maintenue toute l'année entre 18 et 24 degrés. L'acclimatation à cette température, plus ou moins rapide selon les saisons, se traduit par la stabilisation du poids des animaux et de leur appétit. Les groupes expérimentaux sont alors constitués. Un témoin de poids de départ comparable est adjoint à chacun des cobayes destinés à l'irradiation, il reçoit chaque jour, avant et pendant la période

d'irradiation, une quantité de nourriture exactement semblable à celle que son homologue a ingérée spontanément au cours des 24 heures précédentes. La ration quotidienne d'un cobaye normal se compose de 20 grammes d'un mélange à volume égal de son et d'avoine, auquel on ajoute 100 à 120 grammes de betterave fourragère ou 50 à 60 grammes de chou vert selon la période de l'année. Ces deux sortes de nourritures « tout venant » sont utilisées couramment dans les élevages, elles apportent au cobaye tous les éléments nécessaires à sa croissance régulière et à son maintien en bonne santé.

Nous verrons par la suite que la nature de l'apport en légumes frais prend une importance exceptionnelle chez le Cobaye, car son degré de radiosensibilité en dépend étroitement.

C) Caractéristiques du rayonnement.

L'appareil producteur de rayons X est un appareil GAIFFE, tube MASSIOT, dont les caractéristiques sont les suivantes :

180 kV, 10 mA, fenêtre : 0,5 Cu — filtration : 2 mm Al — anticathode de tungstène ; $\lambda = 0,25$ Å.

Les cobayes sont irradiés tantôt par paires dans une boîte en contre-plaqué, tantôt individuellement sur une planchette en bois. La distance à l'anticathode, variable selon la surface du champ, sera précisée dans chaque cas au cours du travail, ainsi que le débit en r/min. Les mesures ont été faites dans l'air, au niveau de la face de l'animal la plus proche de l'anticathode.

D) Prélèvements.

Certains auteurs ont décrit des cycles de modifications dans la composition du foie au cours de la journée et de la nuit, surtout à propos du glycogène (138). Pour éviter l'influence éventuelle de ces phénomènes, les cobayes ont tous été sacrifiés à un même moment de la journée, entre 15 heures 30 et 16 heures 30, quatre heures après la fin du dernier repas. Les animaux sont assommés d'un coup sur la tête et immédiatement saignés par section de la carotide. Le foie est aussitôt prélevé, débarrassé de la vésicule biliaire, essuyé et pesé. On prélève d'abord le plus rapidement possible environ 1,5 gramme de tissu que l'on recueille dans deux volumes de potasse à 30 % au B.M. bouillant. Cette fraction servira au dosage du glycogène. Des fragments sont ensuite détachés au rasoir et recueillis soit dans le fixateur de HELLY, soit dans le formol salé de BAKER, pour les techniques histologiques. Le reste du foie est haché aux ciseaux en menus fragments dans l'alcool absolu froid ; on achève la coagulation du tissu par quatre volumes d'alcool absolu bouillant.

Quelques déterminations de la glycémie ont été faites selon Somogyi (163) sur 0,1 cc de sang total prélevé à l'oreille.

Les cobayes ont été sacrifiés :

a) A intervalles réguliers après irradiation totale par une dose létale moyenne administrée en une séance.

b) Dès le début de la phase aiguë du syndrome particulier aux autres modalités d'irradiation à doses létales ou surpalétales.

c) Dans la deuxième semaine qui suit une irradiation limitée à la région hépatique.

Nous avons toujours écarté les animaux parvenus à la période d'agonie : anorexie et prostration totales, refroidissement, dyspnée ; ainsi que les très rares animaux atteints de diarrhée.

Les témoins sont sacrifiés exactement 24 heures après les irradiés auxquels ils étaient appariés, après un repas de même importance pris autant que possible dans un intervalle de temps comparable.

II. — TECHNIQUES DE DOSAGE

Le but de nos recherches n'est pas d'étudier ici dans ses détails la constitution biochimique du foie de cobaye irradié. Nous avons plutôt cherché à établir une corrélation entre l'existence de modifications du foie, la topographie des lésions histologiques et les modalités de l'irradiation. Nous nous en sommes tenu à des méthodes de dosage globales de chacun des quatre constituants du foie : lipides, protéines, eau, glycogène. Le dosage des lipides a comporté celui du phosphore lipidique total et du cholestérol total. Les acides gras glycéridiques ont été calculés à partir de ces données, de façon à déterminer la nature des infiltrations lipidiques observées (chapitre 3).

A) Détermination des lipides.

Les tissus coagulés par l'alcool chaud sont placés 12 heures plus tard dans l'appareil de KUMAGAWA où leurs lipides sont extraits pendant 8 heures par l'alcool absolu bouillant. L'alcool de coagulation est évaporé à sec et repris par un peu d'alcool, sur ce résidu on recueille l'alcool d'extraction et on évapore le tout sous vide progressif pour dessécher entièrement l'extrait lipidique. Celui-ci est ensuite repris quatre fois au B.M. bouillant par du benzène anhydre conservé sur fils de sodium. Les fractions benzéniques sont centrifugées successivement et réunies dans une fiole jaugée de 50 cc dont on ajuste le volume après complet refroidissement. On effectue alors rapidement une série de prises aliquotes de la solution benzénique pour le dosage des différentes fractions lipidiques :

Lipides totaux,
Acides gras totaux,
Insaponifiable,
Phosphore lipidique,
Cholestérol.

Dans le ballon et dans le tube à centrifuger, il reste un résidu non lipidique, soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans le benzène, riche en sels minéraux. Il servira par la suite au dosage de l'eau du foie.

1° LIPIDES TOTAUX.

10 cc de la solution benzénique sont évaporés à sec dans un courant d'air, séchés à l'étuve et pesés à poids constant.

2° INSAPONIFIABLE ET ACIDES GRAS TOTAUX.

15 cc de la solution benzénique sont évaporés à sec dans un ballon. Le résidu d'évaporation est saponifié deux heures au B.M. bouillant avec 10 cc de potasse alcoolique N. Après saponification, le milieu est ramené à une alcalinité N/10 et à une teneur en alcool de 50° par addition de quantités calculées d'eau et d'acide chlorhydrique N, d'après LEMELAND (108). On transvase le mélange refroidi dans une ampoule à décanter, on extrait à quatre reprises à l'éther de pétrole d'abord l'insaponifiable total, puis les acides gras totaux, après acidification franche du milieu par l'acide chlorhydrique N. Les fractions d'éther de pétrole renfermant soit l'insaponifiable, soit les acides gras sont réunies dans un ballon à mesure des décantations. Chaque ballon est porté au B.M. électrique afin de distiller l'éther de pétrole; l'insaponifiable ou les acides gras restants sont repris par de l'alcool absolu qui est évaporé à sec sous vide progressif. Chacun de ces échantillons est ensuite mis en solution dans le benzène anhydre, décanté dans un petit bécher taré, évaporé à sec et pesé après dessiccation à poids constant.

3° PHOSPHORE LIPIDIQUE TOTAL.

Le phosphore qui passe en solution dans les solvants des lipides correspond à la somme des termes suivants : Phosphore phosphatidique vrai; Phosphore des sphingosides ; Phosphore des acétal phosphatides ; enfin Phosphore d'esters phosphoriques et glycérophosphoriques qui proviennent du métabolisme intermédiaire de la lécithine et de la céphaline. CLÉMENT a fait l'étude de cette fraction, dénommée PX, après LE BRETON (105) et ARTHOM (16). Le PX constitue une proportion plus ou moins importante du phosphore lipidique total selon l'espèce animale (40). A l'intérieur d'une même espèce, les deux termes du rapport PX/P phosphatidique ne varient pas dans le même sens, quand on modifie l'équilibre physiologique de l'animal (41).

Par la méthode de dosage décrite ci-dessous, nous avons titré uniquement le phosphore total de la solution benzénique de lipides.

Ces dosages ont été faits sur une double prise aliquote de 1 cc de solution benzénique de lipides. Chaque prélèvement est évaporé à sec dans un matras et minéralisé par 1 cc d'une solution nitro-zincique :

Zinc pur : 10 g.

Acide nitrique pur : 100 cc.

Les cendres sont reprises par 1 cc d'acide nitrique pur ; on chauffe jusqu'à disparition des vapeurs nitreuses. Le produit de minéralisation est mis en solution dans 5 cc d'acide chlorhydrique à 10 % qu'on porte à l'ébullition quelques instants pour hydrolyser les pyrophosphates formés. Après avoir transvasé la solution de phosphates dans un gros tube à essai, on rince trois fois le matras à l'eau bouillante de façon à avoir un volume final de 20 cc dans le tube. On neutralise par l'ammoniaque au B.M. bouillant en présence de rouge de méthyle, après quoi, le phosphore est précipité à l'état de phosphomolybdate d'ammonium par le réactif sulfo-molybdique de THIVOLLE (169), (170). A partir de ce précipité, le molybdène est dosé selon la technique de THIVOLLE au moyen d'une solution de permanganate environ N/10 dont le titre en phosphore a été exactement déterminé au préalable en fonction d'une solution étalon de phosphate monopotassique. Il faut recommencer cet étalonnage chaque fois que l'on change les réactifs, principalement l'acide chlorhydrique et l'ammoniaque.

4° CHOLESTÉROL TOTAL.

Le cholestérol est dosé pondéralement après précipitation sous forme de complexe cholestérol-digitonine, d'après la méthode de THIVOLLE et WEISSKOPF modifiée (171). On reprend à chaud en quatre fois l'insaponifiable total par le mélange suivant :

Alcool à 95° : 80 cc.

Chloroforme : 20 cc.

Après refroidissement, cette solution est amenée à un volume total de 10 cc. Dans un tube à centrifuger taré, on en prélève un volume inférieur ou égal à 7 cc selon le poids de l'insaponifiable, de façon que la prise ne contienne pas plus de 7 mg de cholestérol. Si le volume est inférieur à 7 cc, on le complète par la quantité nécessaire du mélange ci-dessus.

On ajoute alors 10 cc d'une solution de digitonine :

Digitonine : 0,4 g.

Acétate NH_4 : 0,05 g.

Mélange alcool-chloroforme : 100 cc,

et 5 cc d'un mélange composé de 26 cc d'eau pour 74 cc d'acétone.

On amorce la précipitation avec une baguette de verre et on laisse reposer 40 minutes. Après centrifugation et décantation, on lave le précipité avec 2 cc d'une solution saturée du précipité complexe digitonine-cholestérol :

Chloroforme : 17 cc.

Acétone : 3 cc.

Alcool à 95° : 80 cc.

Complexe : à saturation.

Le précipité lavé est laissé au moins 6 heures à la température du laboratoire, après quoi, on le porte 45 minutes à l'étuve à 100°, on le laisse refroidir au dessiccateur et on le pèse à poids constant.

5° CHOLESTÉROL LIBRE.

Quelques dosages du cholestérol libre ont été effectués chez le cobaye normal (chapitre 3). Une fraction de lipides totaux qui ne doit pas contenir plus de 7 mg de cholestérol est reprise à chaud en quatre fois par un volume total de 7 cc du mélange alcool-chloroforme. Après chaque extraction, on laisse refroidir plusieurs heures la fraction de solution alcool-chloroforme et on la centrifuge. Sur le total du volume recueilli, on effectue ensuite le dosage du cholestérol comme ci-dessus. La précipitation n'est pas gênée par la présence de graisses. Pour en débarrasser le précipité, on le lave par deux fois avec 2 cc de la solution saturée du complexe cholestérol-digitonine.

B) Détermination des protéines totales.

Le contenu de la cartouche du KUMAGAWA est séché à l'étuve jusqu'à poids constant et pesé. Il se compose de tissu sec dégraissé accompagné du glycogène. On en déduit le glycogène, dosé par ailleurs, ce qui donne la quantité globale des protéines du foie.

C) Détermination de l'eau.

Du poids du tissu frais prélevé pour le dosage des lipides, on soustrait la somme des trois valeurs suivantes :

— Le poids des tissus secs dégraissés (contenu de la cartouche du KUMAGAWA).

— Les lipides totaux.

— Le résidu insoluble dans le benzène qui reste après mise en solution de l'extrait lipidique. Ce résidu est dissous dans l'eau chaude, évaporé à sec et pesé.

Le résultat de la soustraction représente la quantité d'eau du tissu frais. Cette méthode permet d'obtenir la teneur en eau des tissu avec une grande précision ; elle est couramment employée dans le laboratoire de M. CAHN qui en est l'auteur.

D) Détermination du glycogène.

La méthode suivie est celle de GRATTAN et JENSEN (71) dans laquelle on remplace la deuxième précipitation du glycogène par deux lavages avec de l'alcool à 50° pour éliminer les traces de lessive de potasse. Après hydrolyse acide de glycogène, le dosage du glucose est fait selon SOMOGYI (163) sur une double prise aliquote.

III. — TECHNIQUES HISTOLOGIQUES

1° Après fixation des prélèvements dans le liquide de HELLY, des coupes à la paraffine ont été exécutées selon les techniques classiques et colorées à l'hématoxyline-éosine.

2° D'autre part, des fragments de foie conservés dans le formol salé de BAKER ont servi aux coupes à congélation. Les graisses neutres sont mises en évidence par le Soudan III GRÜBLER, le fond est ensuite coloré par une solution diluée d'hémalum-éosine. Les coupes sont montées dans le sirop d'APATHY après coloration.

CHAPITRE III

Composition du foie de cobayes normaux

Avant de commencer l'étude des changements apportés à la composition du foie par l'irradiation X, nous avons réuni dans ce chapitre quelques données relatives au foie de cobaye normal, soit nourri, soit à jeun.

I. — COBAYES NOURRIS

Au sujet du foie de cobaye nourri, la littérature ne fournit que des renseignements fragmentaires. Certains auteurs se sont intéressés uniquement aux lipides, d'autres au glycogène, sans donner d'indications sur les variations concomitantes des principaux constituants. Le seul travail d'ensemble dont nous ayons eu connaissance est celui de MARBLE et GRAFFLIN (121), complété de l'étude histologique de GRAFFLIN (70), qui porte sur des cobayes mâles de race commune. Leurs résultats individuels les plus complets sont rapportés dans le *tableau 1*, obtenus en combinant les données de deux de leurs tableaux. Pour leurs dosages, ces auteurs n'ont pas prélevé la totalité du foie et ont employé des méthodes analytiques différentes des nôtres. Ceci peut expliquer les différences entre leurs résultats et ceux de notre *tableau 2*. Les teneurs en eau et en phosphore lipidiques sont analogues ; la marge de variation de ce dernier, évalué en pourcentage du poids frais, est assez large et varie dans des limites comparables aux nôtres. Les valeurs trouvées pour les lipides totaux, exprimées en acide oléique, correspondent à celles de nos acides gras. Les teneurs en glycogène sont nettement plus fortes et celles du cholestérol nettement plus faibles que dans le foie de nos cobayes.

A) Examen chimique.

L'analyse chimique des principaux constituants du foie a été reprise par nous sur les deux catégories de cobayes, B et C, qui se différencient

TABEAU 1

Poids	P.F.	E A U	Glycogène	Lipides T. en	Phosphore	Cholestérol
Corporel	P.C.	% frais	% frais	ac. oléique %	Lipidique	Total
g		g	g	g	% frais mg	% frais mg
772	4,62	71,2	-	1,94	108	165
620	3,39	72,2	-	2,80	149	170
525	4,13	70,5	6,25	2,25	142	159
500	4,14	71,7	4,73	2,84	144	189
400	3,73	71,1	5,45	2,85	171	188
455	4,46	71,3	9,05	2,44	146	141

Composition du foie de cobayes normaux, d'après MARBLE et ses collaborateurs.

uniquement par la composition de leur alimentation. Nous rappelons que la ration journalière de son mélangé à de l'avoine est identique pour tous les animaux, mais elle est complétée par 50 à 60 grammes de chou dans la catégorie C et par 100 à 120 grammes de betteraves fourragère dans la catégorie B. Etant donné que les animaux des deux catégories sont maintenus pendant des mois en parfaite santé par leurs régimes respectifs, en tous points naturels, il n'y a pas de raison, a priori, de considérer l'une de ces catégories comme plus « normale » que l'autre.

Les données numériques relatives à l'analyse des foies de 18 cobayes C et de 14 cobayes B sont réunies dans le *tableau 2*.

Dans l'ensemble, les cobayes C ont un poids plus élevé ; ceci tient au fait que le poids de nos cobayes, quelle que soit leur nourriture, augmente plus lentement en hiver. Or, le groupe B est uniquement composé d'animaux sacrifiés entre décembre et mars, alors que ceux du groupe C ont été sacrifiés tantôt à la même époque, tantôt entre le printemps et l'automne.

Dans les deux lots, le rapport du poids du foie au poids corporel à la mort varie dans des limites relativement étroites, les valeurs les plus élevées étant souvent associées à de fortes teneurs en glycogène et eau. L'augmentation concomitante de ces deux éléments s'observe fréquemment chez le cobaye normal nourri, sans montrer cependant un parallélisme aussi étroit que dans le foie de lapin normal, où il semble qu'un gramme de glycogène se fixe régulièrement avec deux grammes d'eau (2).

TABLEAU 2

Catégorie	Nombre d'Animaux	Poids corporel moyen g	P. F.		Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
			P. C.		% frais g	% Poids Corps mg	% frais g	$\frac{\text{Eau}}{\text{Protéines}}$ g	
B	14	500	3 ± 0,07		19,65 ± 0,4	594 ± 14	71,9 ± 0,33	3,66 ± 0,05	2,52 ± 0,34
C	18	560	3,08 ± 0,08		19,7 ± 0,3	612 ± 9	70,5 ± 0,28 P < 0.01	3,58 ± 0,04	3,57 ± 0,44 P < 0.01

Lipides Totaux	% frais g	Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total	
		% frais g	$\frac{\text{A.G. Totaux}}{\text{Protéines}}$ mg	% A.G. T.	$\frac{\text{A.G. Glycérides}}{\text{Protéines}}$ mg	% frais mg	$\frac{\text{P.L.}}{\text{Protéines}}$ mg	% frais mg	$\frac{\text{Chol. T.}}{\text{Protéines}}$ mg
5,10±0,15	258 ± 6	2,82±0,07	144 ± 3	23,6	34	140 ± 3,2	7 ± 0,17	247 ± 7	12,7 ± 0,3
5,26±0,18	265 ± 3	2,87±0,08	145 ± 2	21,8	32	147 ± 3,5	7,4 ± 0,11	229 ± 3 P < 0.01	11,7 ± 0,35

Composition du foie de cobayes normaux des catégories B et C.
 Résultats personnels.
 Valeurs moyennes ± Erreur Standard.
 Différences significatives pour $P < 0,01$.

1° EVALUATION DES RÉSULTATS.

Les teneurs du foie en ses principaux constituants ont été évaluées pour cent grammes de tissu frais. L'eau, les protéines totales et le glycogène, les lipides totaux et les acides gras sont exprimés en grammes pour cent, le phosphore lipidique et le cholestérol en milligrammes. Mais le poids du foie frais n'est pas un terme de référence satisfaisant, comme l'ont souligné divers auteurs, plus particulièrement CLÉMENT (39).

Dans notre étude, où les variations de masse du foie ont des causes différentes chez l'animal normal et chez l'irradié, ce mode d'expression fait mal ressortir les remaniements survenus dans la composition du tissu hépatique. Aussi avons-nous toujours rapporté les valeurs trouvées pour l'eau et les différentes fractions lipidiques aux protéines totales, représentées par le tissu sec dégraissé dont on déduit le glycogène. Les rapports de l'eau, du phosphore lipidique et du cholestérol aux protéines totales sont assez constants ; on retrouve ainsi les constantes cellulaires classiques de MAYER et SCHAEFFER (127) qui caractérisent les diverses sortes de tissus. Les changements dans les proportions des constituants du foie seront ainsi mis en évidence de façon plus frappante.

L'examen du tableau montre combien la composition du foie est voisine dans les deux groupes de cobayes. A l'intérieur de chaque catégorie, les résultats sont très homogènes, seul le glycogène présente de fortes variations individuelles. Cependant, les foies B sont plus riches en eau et cholestérol total, plus pauvres en glycogène que les foies C.

Entre les deux groupes, il n'y a aucune différence significative portant sur les lipides totaux, les acides gras totaux et le phosphore lipidique.

2° CALCUL DES ACIDES GRAS LIÉS AUX PHOPHOLIPIDES ET AUX GLYCÉRIDES.

Le phosphore lipidique total est constitué des éléments suivants :

- P des phosphoaminolipides : lécithines, céphalines, sphyngosides.
- P des acétalphosphatides.
- P du Phosphore X (40).

Pour les lécithines et les céphalines, le rapport moléculaire des acides gras au phosphore est égal à 2. Il est égal à 1 pour la petite fraction formée des acétalphosphatides et de la sphyngomyéline. Par contre, la fraction P X, plus importante, ne renferme pas d'acides gras.

En tenant compte de ces faits, les acides gras engagés dans les phosphatides sont calculés à partir du phosphore total de la solution benzénique de lipides, en admettant qu'à chaque atome de phosphore correspond 1,71 molécules d'acides gras. Ce facteur a été déterminé expérimentalement (27) ; il donne une approximation correcte des acides gras liés au phosphore phosphatidique du tissu hépatique.

La valeur obtenue, soustraite de celle des acides gras totaux, permet d'évaluer la quantité d'acides gras associés aux glycérides. Ils figurent dans notre tableau 2 en pourcentage des acides gras totaux et en poids par gramme de protéines. Au cours de ce travail, nous verrons la fraction glycéridique varier constamment, parfois dans des proportions considérables.

Sans commettre d'erreur notable, on peut ne pas tenir compte des acides gras liés au cholestérol dans le calcul des glycérides. En effet, la quantité absolue de cholestérol estérifié est très faible dans le foie de cobaye normal, en moyenne 35 mg pour 100 g de tissu frais, et nous verrons que les variations du cholestérol restent minimales au cours des fortes surcharges lipidiques du foie, si bien que la différence entre acides gras totaux et acides gras des phospholipides ne comprend pratiquement que les glycérides.

B) Examen morphologique.

a) Les coupes à congélation du foie de cobaye normal nourri, quelle que soit la composition de son alimentation, montrent au plus deux ou trois inclusions glycéridiques pour l'ensemble de la coupe, qui le plus souvent n'en contient aucune. Cependant, d'après GRAFFLIN (70), un même lobule peut en contenir plusieurs, qui ont tendance à se grouper autour de la veine centrale, alors que de nombreux lobules en sont dépourvus. Nous n'avons jamais constaté d'aspect semblable dans le foie d'animal nourri. Toutefois, les cobayes de GRAFFLIN étaient sacrifiés en période d'absorption, tandis que nous avons toujours laissé un intervalle de quatre heures entre la fin du dernier repas et la mort.

b) Les coupes à la paraffine, colorées à l'hémalum-éosine, montrent un parenchyme très homogène ; les cellules hépatiques sont de taille assez régulière, à un et parfois deux noyaux ronds, à cytoplasme finement granuleux.

Entre autres auteurs, LADEWIG et BUEDING (101) et MEERSEMAN et PROUST (129) ont fait une étude histologique et cytologique détaillée du foie de cobaye normal.

II. — COBAYES JEUNEURS

Malgré l'analogie de composition entre les foies B et C, il est logique de s'attendre à ce que les modifications apportées par le jeûne ne soient pas identiques dans deux groupes d'animaux adaptés chacun au préalable à une alimentation différente. CHEVILLARD et ses collaborateurs (35) ont montré combien, à l'intérieur d'une même espèce, les répercussions du

métabolisme du jeûne sur la composition du foie peuvent être influencées par les conditions de vie des animaux.

La connaissance de la composition du foie de cobaye jeûneur a un intérêt certain pour nous, car les cobayes irradiés vont fréquemment se trouver en état de dénutrition plus ou moins complète ainsi que leurs témoins. Les données acquises sur le foie gras physiologique du jeûne total fourniront un point de comparaison utile avec le foie des irradiés, particulièrement en ce qui concerne les caractères et l'intensité de l'infiltration lipidique.

A) Résultats antérieurs.

Comme la plupart des homéothermes, le Cobaye accumule des lipides dans son foie au cours d'un jeûne de courte durée, ce phénomène est particulièrement intense dans cette espèce animale. Le tissu hépatique, sur coupes à la paraffine, présente un aspect tellement vacuolisé après un jeûne de 24 heures que certains auteurs avaient cru autrefois à une grave dégénérescence du foie. MOTTRAM fut le premier à formuler l'hypothèse que le foie gras du jeûne n'avait rien de pathologique et qu'il ne pouvait s'agir de dégénérescence mais plutôt d'une mobilisation des graisses vers le foie (135).

Dans le *tableau 3*, nous avons rapporté les résultats obtenus par MOTTRAM sur deux séries de cobayes sacrifiés, les uns en avril, les autres en juillet. L'accumulation des lipides pendant le jeûne est indiquée par les variations du « Fat Quotient », ou rapport de la quantité absolue de lipides totaux hépatiques au poids corporel de départ. Comme le fait remarquer l'auteur, les valeurs absolues du Fat Quotient varient selon les méthodes analytiques employées dans chacune des deux séries. L'augmentation de ce rapport au-dessus de sa valeur de départ est très accusée dans les deux cas pendant le jeûne, mais l'intensité et l'évolution de la surcharge lipidique sont différentes. Dans la série 1, la surcharge est maximale à la 72^e heure, avec un « Fat Quotient » augmenté de 400 %. Dans la série 2, ce rapport atteint à 48 heures un sommet supérieur de 500 % à la valeur de départ, pour diminuer ensuite. Pour cette expérience, MOTTRAM avait employé indifféremment des cobayes mâles et femelles.

Plusieurs années plus tard, BEST et CAMPBELL (12) ont consacré un important travail à l'effet du jeûne, seul ou combiné à l'injection d'extraits hypophysaires, sur l'accumulation des graisses dans le foie de Cobaye. Ils ont observé que le jeûne seul suffit à provoquer dans le foie de cobaye femelle une très forte infiltration lipidique qui augmente progressivement pendant les premières 72 heures. Chez le mâle, au contraire, la quantité de lipides hépatiques à la 72^e heure n'est que peu supérieure à la normale. Le sexe est donc un facteur différentiel qui modifie consi-

TABLEAU 3

Sexe	Heures de jeûne	Poids de départ g	Poids à la mort g	Perte de poids g	$\frac{\text{P. F.}}{\text{P. C.}}$	Fat Quotient ($\times 10^{-4}$)
<u>I^{re} Série</u>						
M	0	692	692	0	2,87	4,10
F	24	549	483	66	3,01	11,81
F	48	591	471	120	3,12	13,20
M	72	659	522	137	3,16	17,06
<u>II^e Série</u>						
Pas indiqué	0	686	686	0	3,86	8,78
	0	612	612	0	2,94	7,84
	0	515	515	0	2,73	9,09
	24	539	506	33	2,72	13,55
	48	567	520	47	3,13	44,06
	72	630	570	60	2,95	14,63

Cobayes jeûneurs. (D'après MOTTRAM.)

Variations du poids corporel, du rapport foie/corps et du « Fat Quotient ».
(Voir texte.)

dérablement le métabolisme lipidique du jeûne du Cobaye. Nous n'aurons pas à en tenir compte dans nos expériences, car nous n'avons utilisé que des mâles.

B) Résultats personnels.

Afin de minimiser autant que possible les variations susceptibles d'affecter à notre insu les conditions de vie des cobayes, nous avons choisi une période où nous disposions à la fois de chou et de betterave fourragère (mi-février à mi-mars), pour mettre simultanément en expérience des animaux des deux catégories, dont le foie a été prélevé après des jeûnes d'égale durée. Ainsi, trois cobayes B et trois cobayes C ont été sacrifiés après 24, 48 et 72 heures de jeûne.

Les animaux étaient logés en cages séparées dans un local à température stable autour de 20°; ils avaient toujours de l'eau à leur disposition pendant le jeûne.

1) EXAMEN BIOCHIMIQUE.

Le tableau 4 donne les moyennes des composants du foie des animaux jeûneurs. Nous observons en premier lieu un effet classique du jeûne sur le foie : perte notable de poids dans les premières 24 heures, période où le foie diminue le plus rapidement proportionnellement au corps. Aux 2^e et 3^e jours de jeûne, le poids corporel continue à diminuer régulièrement, tandis que la masse du foie augmente à nouveau, de sorte que le rapport : foie/corps — au 3^e jour se trouve supérieur (série B) ou presque égal (série C) à sa valeur de départ. MOTTRAM avait obtenu des variations analogues de ce rapport (tableau 3). Dans de nombreuses espèces animales, au contraire, le rapport : foie/corps — est très diminué après 72 heures de jeûne.

Il est moins aisé de suivre les variations des *protéines hépatiques*, car l'augmentation des graisses totales vient fausser leur évaluation en poids de tissu frais ; de plus, le fait que les animaux des groupes B et C perdent leur poids à des vitesses différentes empêche de prendre le poids corporel à la mort comme base de calcul pour une comparaison entre les deux groupes. Il est préférable d'exprimer les teneurs en protéines totales par rapport au poids initial du cobaye ; leur diminution au cours du jeûne est ainsi mise nettement en évidence. Dans le groupe C, trois jours du jeûne font perdre au foie près de 21 % de ses protéines, au lieu de 12 % environ dans le groupe B. L'existence dans le foie d'une fraction protidique labile facilement mobilisable, a été admise par plusieurs auteurs (1) (109), après les travaux de CAHN et BONNOT (26).

La chute initiale du *glycogène* est plus rapide chez les jeûneurs B, mais, au 3^e jours, les plus fortes quantités de glycogène se trouvent dans ce groupe, ce qui peut s'interpréter comme l'indication d'une glyconéogenèse plus active dans les foies B que dans les foies C.

Les variations des *lipides totaux* constituent la principale différence entre les deux catégories de cobayes. La surcharge graisseuse est considérablement plus accusée dans le foie des cobayes C. Si nous calculons nos lipides totaux par rapport à cent grammes de poids corporel de départ, comme l'ont fait MOTTRAM et BEST, afin de confronter nos résultats avec les leurs, nous remarquons que l'accumulation des lipides pendant les 72 heures de l'expérience suit une marche à peu près parallèle dans la série 1 de MOTTRAM, chez les cobayes femelles de BEST, et dans notre groupe C, bien que l'intensité en soit très différente dans les trois cas. Au contraire, dans la 2^e série de MOTTRAM, chez les cobayes mâles de BEST et dans notre groupe B, les teneurs en lipides du foie au 3^e jour du jeûne sont assez voisines ; mais ici la ressemblance entre ces trois séries expérimentales est strictement limitée au 3^e jour. Il n'y a aucune analogie au 2^e jour entre les résultats de MOTTRAM et les nôtres, tandis que BEST ne

TABLEAU 4

Catégorie et durée du Jeûne	Nombre d'Animaux	Perte poids corporel	P. F. P. C.	Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
				% frais g	% Poids départ mg	% frais g	$\frac{\text{Eau}}{\text{Protéines}}$ g	
B —	24h	7,3 %	2,99	20,83	575	70	3,36	0,050
	48h	11,5 %	3,21	20,3	565	70,9	3,48	0,035
	72h	20 %	3,13	21.	524	70,3	3,34	0,530
C —	24h	1,5 %	2,66	21,2	553	69,5	3,28	0,213
	48h	6 %	2,80	21,8	549	67,5	3,09	0,109
	72h	13,5 %	2,93	19,2	485	67,2	3,50	0,178

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total	
% frais g	L.T. Protéines mg	% frais g	A.C. Totaux Protéines mg	% A.G. T.	A.G. Glycérides Protéines mg	% frais mg	P.L. Protéines mg	% frais mg	Chol. T. Protéines mg
8,55	413	6,10	293	55,6	163	176	8,1	259	12,8
8,20	405	5,45	269	56,6	152	150	7,4	266	13,3
7,08	298	4,45	221	43,3	95,7	164	7,8	265	12
8,37	395	5,80	274	49,7	136	183	8,6	265	12,9
10,08	438	7,50	327	64,8	218	169	8.	269	12,5
12,60	665	9,90	521	75.	390	154	8,1	275	14,3

Variations de masse et de composition du foie au cours d'un jeûne de 72 heures chez les cobayes B et C.

donne pas les teneurs en lipides du foie de ses cobayes mâles après 24 et 48 heures. Ces comparaisons sont résumées dans le *tableau 5*.

TABLEAU 5

Séries Expérimentales	24 ^h .	48 ^h .	72 ^h .
Mottram. 2 ^e Série	57 %	410 %	70 %
Best. Cobayes Mâles	-	-	57 %
Série B	49 %	52 %	17 %
Mottram. 1 ^{re} Série	188 %	222 %	317 %
Best. Cobayes Femelles	100 %	150 %	282 %
Série C	48 %	54 %	124 %

Pourcentage d'augmentation des lipides totaux pendant un jeûne de 72 heures selon différents auteurs.

Le *phosphore lipidique total* atteint sa plus forte concentration à 24 heures, pour redescendre ensuite en restant constamment au-dessus de son niveau de départ. L'augmentation du rapport du phosphore lipidique total au tissu sec pendant le jeûne a été signalée pour la première fois par MAYER et SCHAEFFER (128) ; elle correspond en réalité à une très nette diminution en valeur absolue chez la plupart des animaux de laboratoire. Chez le Cobaye, pourtant, la perte totale en phosphore lipidique subie par le foie après 72 heures de jeûne est peu considérable ; la diminution des protéines, comparativement plus forte, explique l'augmentation du rapport : P lipidique/protéines.

Les variations du *cholestérol libre et estérifié* sont relativement faibles en concentration et insignifiantes en regard de celles des lipides totaux. Au maximum de l'infiltration lipidique, qui se place au 2^e jour dans le groupe B et au 3^e jour dans le groupe C, si nous exprimons en millimolécules les concentrations du cholestérol estérifié et des acides gras totaux, calculées pour cent grammes de poids frais, nous obtenons respectivement :

0,10 mM et 29 mM dans le groupe B,

0,14 mM et 35 mM dans le groupe C.

(Le poids moléculaire du cholestérol est de 386 et le poids moléculaire moyen des acides gras totaux de 280.)

La proportion des acides gras liés au cholestérol est donc inférieure dans les deux cas à 0,50 % des acides gras totaux, de sorte que la surcharge lipidique consiste uniquement en glycérides.

2) EXAMEN MORPHOLOGIQUE.

L'infiltration glycéridique a toujours une localisation périlobulaire. Elle débute dans la zone entourant les espaces de KIERNAN pour s'étendre ensuite vers l'intérieur du lobule lorsque la surcharge atteint son maximum. On trouve alors quelques enclaves lipidiques dans les cellules en bord de la veine centrale, mais la région périphérique est de beaucoup la plus riche en graisses neutres ; les gouttelettes à l'intérieur des cellules y sont plus grosses et plus denses. L'aspect de la cellule hépatique surchargée en graisse est conforme à la description de MOTTRAM (135). Chez le cobaye à jeun, on observe la présence de gros globules libres de graisse neutre dans la lumière des vaisseaux hépatiques. Sont-ils des artefacts, ou y a-t-il transport réel de glycérides libres dans la circulation ?

Au 4^e jour, on constate que les graisses neutres des foies C sont en nette régression.

C) Régime alimentaire et surcharge hépatique du jeûne.

Nos résultats mettent en évidence un fait curieux : la plus forte accumulation de lipides au cours du jeûne se trouve dans le foie des cobayes du groupe C auxquels le jeûne fait perdre le moins de poids corporel, tandis que dans le groupe B où le poids baisse rapidement la surcharge glycéridique du foie est comparativement plus faible et plus fugace, ce qui semble indiquer une utilisation accrue des graisses par les cobayes de ce dernier groupe.

Nous avons cherché une explication à ce comportement dans un phénomène qui suscita de nombreuses recherches il y a une trentaine d'années : le pouvoir goitrogène du chou. Cette question a fait l'objet d'une revue générale très détaillée de GREER (72). C'est à CHESNEY et ses collaborateurs (33) que l'on doit la première observation d'un goitre se développant chez le Lapin sous la seule influence de l'alimentation. Ils observèrent chez leurs animaux une hyperplasie et une hypertrophie de la thyroïde avec diminution de la substance colloïde de la glande. A ces transformations morphologiques était associée une diminution du métabolisme basal. L'agent causal était le chou. MARINE, peu de temps après, confirma ces résultats (122). On découvrit ensuite que d'autres végétaux contenaient des goitrigènes : graines de crucifère (84), arachide, soja (117).

GRIESBACH et ses collaborateurs ont démontré le mécanisme d'action des goitrigènes végétaux. Les substances entravent la production normale de thyroxine, provoquant ainsi une hypersécrétion d'hormone thyroïdienne

hypophysaire. De cet excès d'hormone thyroïdienne résultera une hyperplasie de la thyroïde, constituant la forme initiale du goitre simple (72), (73).

Nos cobayes nourris au chou ont des thyroïdes plus grosses que ceux qui reçoivent de la betterave ou tout autre légume : laitue ou carottes (DUPLAN, observations non publiées). Cependant, l'aspect histologique de leur glande n'est jamais comparable à celui d'une thyroïde de cobaye traité avec un antithyroïdien chimique tel que le thiouracile.

Il est vraisemblable que les animaux des deux séries ont des activités thyroïdiennes différentes qui interviennent dans le métabolisme lipidique du jeûne, surtout après les premières 24 heures. Un ralentissement des oxydations cellulaires d'origine thyroïdienne expliquerait à la fois la moindre perte du poids corporel des cobayes C et l'accumulation exagérée des lipides dans le parenchyme hépatique au cours du jeûne.

EN RESUME :

Nos cobayes témoins constituent au départ deux groupes, B et C, distincts par leur régime alimentaire. La composition du foie de cobaye nourri reste très voisine dans ces deux groupes ; la nourriture des animaux n'a aucune influence sur les teneurs en lipides totaux, acides gras et phosphore lipidique ; par contre, il existe des différences significatives entre les teneurs en eau, en glycogène et en cholestérol total.

Le métabolisme du jeûne fait apparaître des divergences très marquées dans les variations des lipides hépatiques des cobayes B et C et de plus faibles différences dans celles du glycogène et des protéines totales.

Dans tous les cas, la surcharge lipidique du jeûne est constituée par des glycérides localisés électivement à la périphérie du lobule en gouttelettes de tailles diverses, généralement moyennes, réparties dans les cellules. La graisse n'a jamais un aspect très finement divisé. Les vaisseaux hépatiques paraissent contenir des lipides circulant sous forme de globules libres de graisses neutres.

La comparaison des résultats obtenus chez le cobaye à jeun par MOTTRAM, par BEST et par nous-même montre que, sous l'influence de facteurs tels que la nourriture et le sexe, les graisses de réserve mobilisées pendant les premières 72 heures du jeûne peuvent s'accumuler dans le foie selon deux schémas généraux :

a) La surcharge est maximale après 48 heures et régresse ensuite.

b) La surcharge augmente progressivement au cours des 72 heures en atteignant un plafond nettement plus élevé que précédemment. Dans nos conditions expérimentales, ce type d'infiltration lipidique commence à régresser au 4^e jour.

CHAPITRE IV

Action d'une Irradiation totale à dose léthale moyenne sur le foie de cobaye

I. — GENERALITES

A) Doses léthales.

Les diverses radiations ionisantes ont la propriété commune de perdre leur énergie dans la matière en provoquant directement ou indirectement des ionisations qui se répartissent au hasard dans le volume irradié.

Quand la matière soumise à l'irradiation est vivante, les modifications dues à l'ionisation sont considérées comme des radiolésions dont l'importance est fonction à la fois de la dose de rayonnement reçue et de la radiosensibilité de la cellule, de l'organe ou de l'organisme irradié. Les effets biologiques que l'on observe représentent la somme de tous ces événements, dont il est très malaisé de préciser l'origine et le mécanisme.

C'est à l'irradiation totale que les expérimentateurs ont eu le plus souvent recours pour étudier les réactions générales des animaux aux rayonnements ionisants et pour évaluer l'effet léthal de ces derniers. Ce problème est fondamental en radiobiologie ; on doit à ELLINGER (56) d'y avoir apporté une contribution importante en définissant les conditions dans lesquelles l'effet léthal de doses différentes de rayonnement X sur une espèce animale donnée doit être déterminé, afin d'établir la courbe générale de mortalité de l'espèce en fonction des doses administrées.

Comme terme de comparaison entre les effets léthaux des diverses sortes de rayonnements ionisants sur les différentes espèces animales, ELLINGER a choisi la dose léthale absolue (ALD), causant la mort de tous les individus irradiés dans un intervalle de 14 jours. Par la suite, de très nombreux auteurs lui ont préféré la dose léthale moyenne qui, admi-

nistrée sur tout le corps, provoque la mort de 50 % des animaux en 30 jours. On la désigne couramment par le terme : DL 50/30.

Les travaux de RAJEWSKY (145) et ceux de QUASTLER (144), venant compléter les données acquises, ont montré que les doses comprises entre 100 et 15.000 r de rayons X peuvent être divisées en quatre zones principales correspondant chacune à des mécanismes de léthalité très différents.

1° Jusqu'à 100 r, le pourcentage de mortalité est nul : zone subléthale.

2° De 100 à 1.200 r, s'étend la zone des doses léthales. Chacune d'elles produit un certain pourcentage de mortalité dans un intervalle de temps défini ; à mesure que la dose s'élève, le pourcentage, et la durée de survie diminuent tous deux. Dans cette zone, la mortalité des animaux est susceptible d'être modifiée plus ou moins fortement sous l'influence de divers facteurs intrinsèques ou extrinsèques : lignée, modification du métabolisme général, substances radioprotectrices, etc...

3° Au-dessus de 1.200 r, dans la zone des doses supraléthales, la durée de survie devient indépendante de la dose reçue et pratiquement identique pour tous les individus d'une espèce donnée. La courbe de survie en fonction de la dose forme donc un plateau d'étendue variable selon les espèces animales. Dans ce type de mort, le rôle prédominant revient à l'intestin, comme RAJEWSKY (145) et QUASTLER (142) l'ont établi séparément.

4° Quand la dose dépasse 7.000 r chez le Cobaye, 12.000 r chez le Lapin ou 15.000 r chez la Souris, un autre mécanisme de mort intervient très rapidement après la fin de l'irradiation, par destruction brutale de tissus, en particulier le cerveau et le système nerveux central.

B) Détermination des conditions d'irradiation.

Nous nous en tiendrons ici aux doses léthales moyennes et à leurs répercussions sur la composition chimique du foie. L'influence d'une dose supraléthale sera examinée plus loin (chapitre 8).

Des observations préliminaires nous ont rapidement montré que le cobaye irradié à doses subléthales ne présentait aucune modification de ses lipides hépatiques. Ceci est en accord avec les résultats négatifs obtenus chez cet animal par ELLINGER après 200 et 300 r de rayonnement (57). Dans ce travail de base, la dose-seuil qui provoque l'infiltration lipidique du foie de Cobaye avait été fixée à 400 r et le temps de latence à 11 jours. Sur la courbe générale de mortalité du Cobaye, établie au cours d'un travail antérieur, la dose de 400 r correspondait au taux de mortalité de 80 % (56).

Nous avons vérifié qu'une dose 80 % mortelle provoquait toujours un foie gras chez le Cobaye après 11 jours. Cependant, il n'est pas nécessaire d'irradier les animaux aussi massivement ; la dose 50 % létale en 30 jours n'est que légèrement inférieure en unités r étant donné la pente très relevée de la courbe sigmoïde de mortalité, et suffit à faire apparaître régulièrement la surcharge lipidique chez au moins 90 % des animaux. Cette dose létale moyenne a l'avantage de rendre les animaux moins gravement malades à la période d'observation et de laisser un nombre assez grand de survivants pour que l'on suive l'évolution de la surcharge graisseuse après la phase aiguë de la maladie des rayons. Elle permet aussi la recherche d'éventuels effets plus tardifs du rayonnement X sur le foie.

C) Modifications de la radiosensibilité du cobaye.

Après avoir retenu la dose létale 50/30 comme condition de travail, nous allons en préciser la valeur chez nos cobayes.

Les ouvrages classiques de radiobiologie la situent entre 200 et 400 r selon les auteurs, le dernier de ces chiffres représentant un maximum. Les doses le plus souvent rencontrées dans la littérature sont de 300 à 350 r.

Cependant, la dose 50 % létale du Cobaye est susceptible de varier dans des limites beaucoup plus larges. En 1950, nous avons signalé l'influence surprenante de l'alimentation sur la radiosensibilité du Cobaye (113), phénomène qui ne se retrouve dans aucune autre espèce animale. DUPLAN a confirmé et précisé ces résultats (53).

Le seul fait de remplacer la betterave par la chou dans la ration des animaux, toutes les autres conditions demeurant égales, fait varier la dose 50 % létale du simple au double ; elle passe de 375 r, dose conforme aux données classiques, à 800 r ; ce qui rapproche la radiorésistance du Cobaye de celle du Rat. Les deux doses léthales moyennes ci-dessus ont été déterminées par nous au cours d'expériences antérieures réparties sur plusieurs années et portant sur un très grand nombre de cobayes irradiés à des doses comprises entre 250 et 1.200 r.

Comme nous disposons de chou pendant une plus longue période de l'année, nous avons effectué la majeure partie de notre travail sur des cobayes nourris au chou (catégorie C), principalement pour les irradiations générales ou locales, à doses supraléthales. Dans la zone des doses léthales, la seule où l'effet de la nourriture sur la mortalité prend toute son importance, nous avons pensé que l'existence de deux niveaux de radiosensibilité distincts devait être mise à profit. On dispose ainsi d'un moyen commode d'établir si les changements observés dans la composition du foie dépendent de la quantité absolue de rayonnement administrée à l'animal ou s'ils sont davantage fonction de sa morbidité. Comme les réactions biologiques de l'organisme à l'irradiation présentent d'autant

plus d'intérêt qu'elles sont plus générales, nous vérifierons également si, pour un pourcentage donné de mortalité, la réaction du foie se répète au moins chez des individus de même espèce qui vivent dans des conditions non standardisées.

On ne doit pas chercher à rapprocher la plus faible radiosensibilité des cobayes nourris au chou du fait que cet aliment a des propriétés goitrigènes, car il a été prouvé que l'état hypofonctionnel de la thyroïde au moment de l'irradiation n'améliore en rien la radiorésistance des animaux de laboratoire. La thyroïdectomie préalable à l'irradiation n'a aucune influence sur la léthalité du Cobaye (43) et diminue les chances de survie du Rat (99). L'administration prolongée d'antithyroïdiens à dose non toxique, mais suffisante pour produire des altérations morphologiques caractérisées, n'assure aucune protection à la Souris (20), (76), non plus qu'au Rat (77).

D) Maladie des rayons.

L'irradiation générale à doses léthales produit divers symptômes maintes fois décrits dont l'ensemble constitue la maladie aiguë des rayons.

On observe d'abord une réaction initiale avec chute du poids (102), suivie pour les doses léthales moyennes d'une période de réparation apparente où le poids revient au niveau de départ. La phase aiguë se situe dans la deuxième semaine, période de plus grande mortalité. Les causes de la mort pendant la crise aiguë sont multiples, l'atteinte des tissus hématopoïétiques, les hémorragies et l'infection bactérienne surajoutée jouent le rôle le plus important. Au cours de la troisième semaine, les survivants sont en voie de guérison ; l'appétit et le poids redeviennent normaux et l'anémie disparaît progressivement.

Chez le Cobaye, les signes cliniques de la phase aiguë consistent en un syndrome hémorragique intense (62), de l'anémie, une chute de poids rapide due en partie à une anorexie plus ou moins accusée, de la prostration.

Contrairement à d'autres espèces, le cobaye irradié ne souffre pratiquement jamais de vomissements ou de diarrhée après les doses léthales moyennes, ce qui évite l'apparition de troubles surajoutés provoqués par la déshydratation.

E) Technique d'irradiation et prélèvements.

Les caractéristiques du rayonnement ont été données au chapitre 2. Les animaux des deux catégories sont irradiés par paires dans une boîte en contreplaqué, tantôt à 375 r (cobayes B), tantôt à 800 r (cobayes C). La dose est mesurée au niveau du dos des cobayes.

La distance au foyer est de 50 cm et le débit 49-50 r/min.

Nous rappelons qu'à chaque animal irradié a été adjoint un témoin de poids de départ analogue, qui reçoit la même quantité de nourriture pendant toute l'expérience. Pour éviter les répétitions, nous précisons que le mot « témoin » aura toujours pour nous le sens du terme « pair-fed control ».

Des cobayes irradiés ont été sacrifiés au bout de 48 heures, 8 jours, 11 jours, 14 jours et 21 jours, leurs témoins respectifs 24 heures après. Les foies étaient aussitôt prélevés pour l'analyse chimique et l'examen histologique.

II. — MODIFICATIONS HEPATIQUES APRES UNE DOSE LETHALE MOYENNE

Nous avons suivi les modifications chimiques et morphologiques du foie du cobaye B et C pendant les diverses phases de la maladie aiguë des rayons. Les figures 1 et 2 montrent des variations individuelles carac-

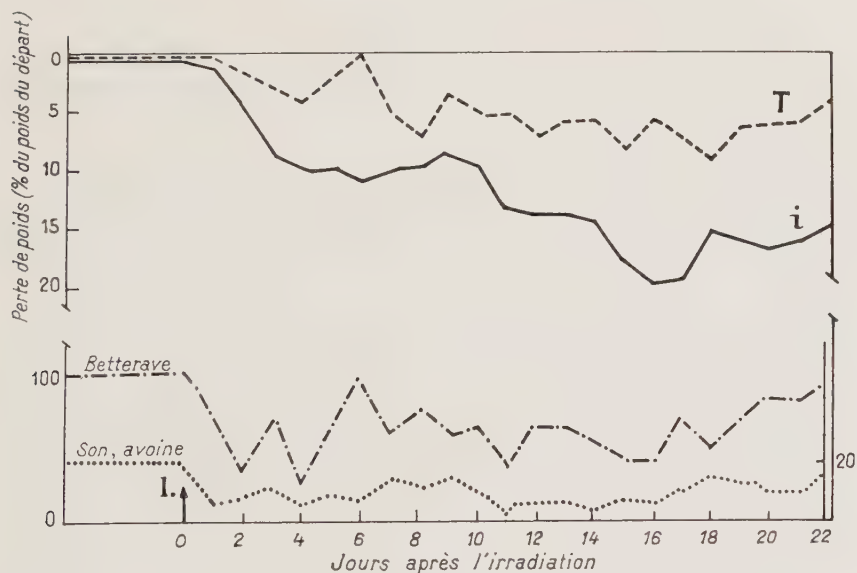


FIGURE 1.

Effets d'une irradiation totale à dose létale moyenne (375 r) sur le poids et l'appétit d'un cobaye B.

i = cobaye irradié.

T = témoin « pair-fed ».

En abscisses : jours après l'irradiation.

En ordonnées : différences de poids calculées en pourcentage par rapport au poids de départ.

A la partie inférieure : Ration quotidienne (en grammes) consommée par l'animal irradié.

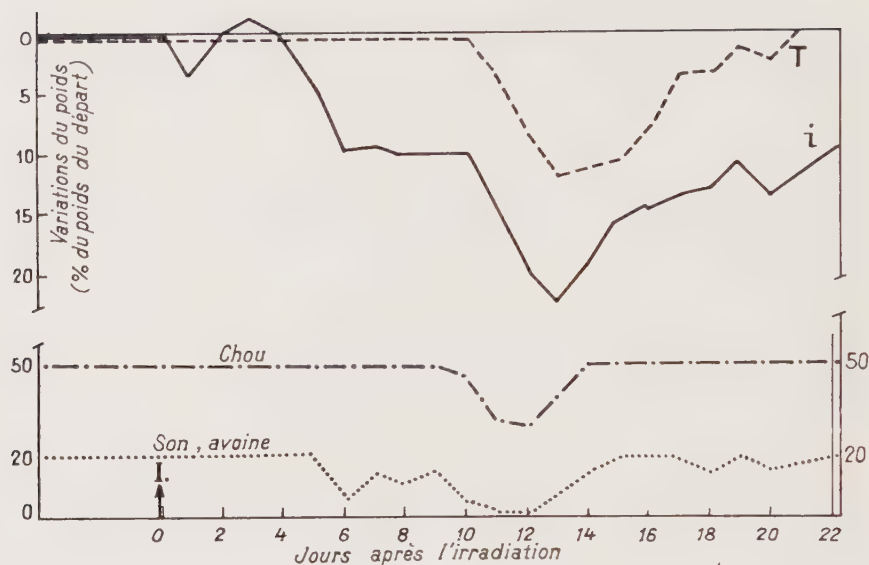


FIGURE 2.

Effets d'une irradiation totale à dose létale moyenne (800 r) sur le poids et l'appétit d'un cobaye C.

i = cobaye irradié.

T = témoin « pair-fed ».

En abscisses : jours après l'irradiation.

En ordonnées : Différences de poids calculées en pourcentage par rapport au poids de départ.

A la partie inférieure : ration alimentaire quotidienne (en gramme) consommée par l'animal irradié.

téristiques du poids et de l'appétit, observées chez deux cobayes, un de chaque catégorie, pendant les 21 jours qui suivent l'irradiation à chacune des doses létales moyennes. Toutes les données numériques relatives à la composition des foies de cobayes aux 8^e, 11^e, 14^e et 21^e jours sont groupées dans les tableaux 6 et 7, auxquels il faudra constamment se reporter.

A) Première semaine.

AU 2^e JOUR, la réaction initiale de l'animal à l'irradiation X se traduit, comme chez le rat (102), par une chute de poids souvent accompagnée d'une diminution passagère de la ration alimentaire. Elle a souvent été assimilée à une réaction générale d'alarme ; ce point de vue est discuté, car les manifestations de la réaction générale d'alarme décrite par SELYE (158) ne sont pas reproduites exactement par l'organisme irradié mais au contraire remplacées en partie par des réactions en sens opposé (54), (95). BACQ a consacré un chapitre entier de son important

ouvrage (7) au danger d'identifier le syndrome général des rayons au syndrome général d'adaptation. Notre étude des foies au 2^e jour s'est bornée à l'examen morphologique des coupes à congélation. Celles-ci n'ont jamais révélé de surcharge en graisses neutres, de sorte que nous n'en avons pas fait l'analyse chimique. Nous voulions seulement nous assurer à cette période de la présence ou de l'absence chez le Cobaye d'un foie gras de stress tel que LEBLOND et ses collaborateurs l'avaient observé chez le rat (103).

AU 8^e JOUR (*tableau 7*), l'appétit des irradiés est encore normal ou subnormal, la perte de poids corporel varie de 0 à 10 %, la masse du foie n'est pas différente de celle des témoins, sa composition chimique n'a subi aucune modification caractéristique, sinon une diminution modérée du glycogène. La baisse de ce constituant serait le premier indice des perturbations hépatiques déclenchées par l'irradiation du corps. La teneur en lipides totaux est normale, ce que confirme l'examen des coupes. Chez deux animaux, on a observé cependant de rares cellules à gouttelettes de graisse dans la région périportale.

B) Crise aiguë (*tableaux 6 et 7*).

COMPOSITION DU FOIE AU 11^e JOUR.

Au 11^e jour, l'irradiation a fait perdre aux cobayes 12 à 14 % de leur poids de départ. L'amaigrissement simultané de 6 à 8 % subi par les témoins montre que la ration spontanément consommée par les irradiés est maintenant insuffisante à couvrir les besoins énergétiques d'un cobaye normal. La sous-alimentation provoque une légère accumulation de lipides hépatiques chez les témoins C, mais aucune chez les témoins B ; elle diminue aussi la masse du foie dans ces deux catégories de témoins par rapport à celle des cobayes irradiés.

Protéines.

Les protéines hépatiques n'ont pas subi de variations systématiques du fait de l'irradiation ; la quantité totale moyenne en est un peu plus faible par rapport aux témoins dans les foies C, un peu plus forte dans les foies B.

Eau.

La *figure 3* montre combien le parallélisme est strict pendant la crise aiguë entre les variations de la masse du foie et celles de l'eau calculées par rapport aux valeurs correspondantes trouvées chez les témoins.

Il résulte de ce double phénomène que la teneur en eau du tissu hépatique frais n'est pas un bon moyen d'exprimer l'accroissement en valeur absolue de ce composant pendant la 2^e semaine. Le rapport : eau/protéines — en donne une plus juste idée, même si ces dernières

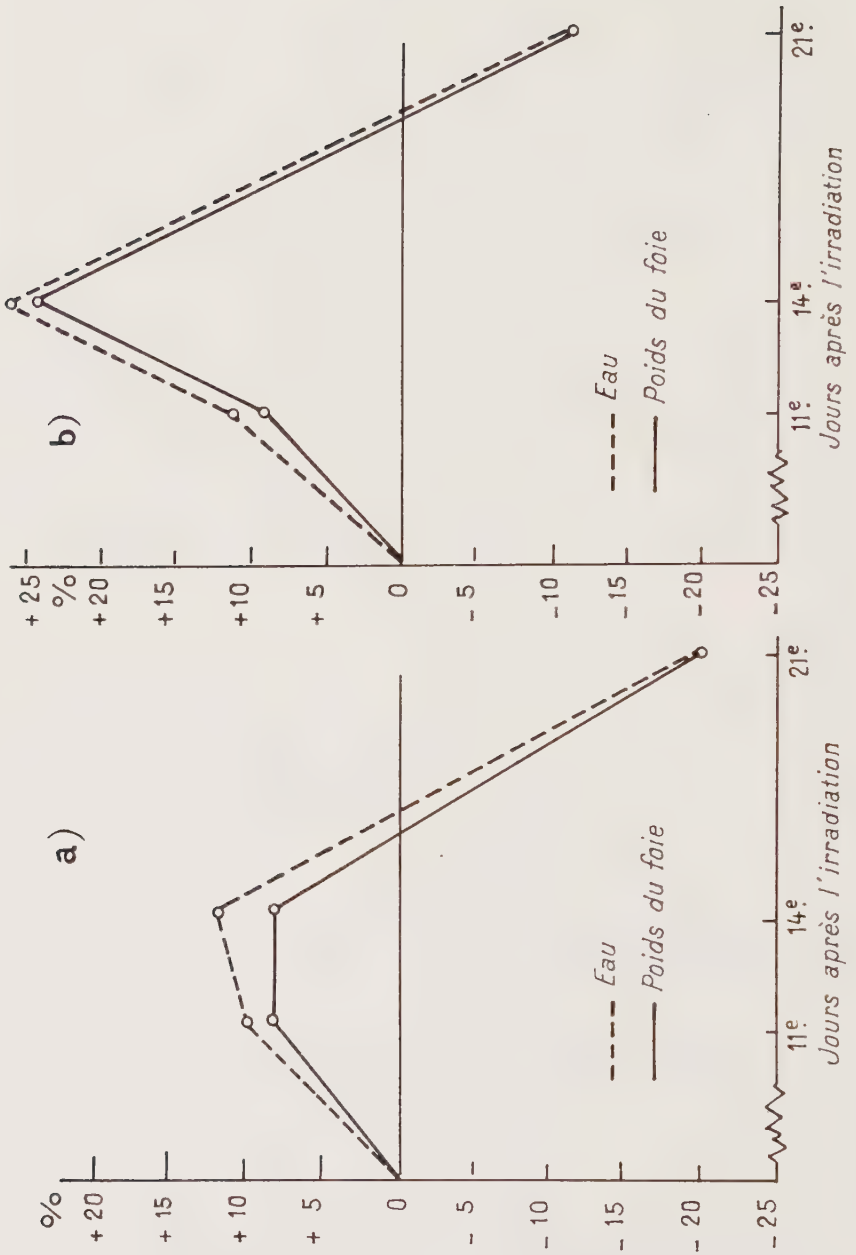


FIGURE 3.

Variations de la masse et de la quantité d'eau du foie pendant le syndrome aigu de l'irradiation totale.

En abscisses : jours après l'irradiation.

En ordonnées : Pourcentages de variation par rapport aux valeurs témoin.

Courbe a=Cobayes B. Chaque point est la moyenne de 3 résultats.

Courbe b=Cobayes C. Chaque point est la moyenne de 4 résultats.

augmentent au 14^e jour et diminuent au 21^e jour. Une autre manière de souligner les deux augmentations simultanées est donnée par les figures 4 et 5. Elles représentent la composition moyenne du foie en valeurs absolues aux 11^e, 14^e et 21^e jours et mettent en évidence la part qui revient à chacun des quatre principaux constituants. Dans ces graphiques, la masse moyenne du foie de témoin est figurée arbitrairement par 100 unités ; quand celle des irradiés lui est supérieure de A %, il lui



FIGURE 4.

Modifications de la masse du foie et des proportions de ses 4 principaux constituants 11, 14 et 21 jours après irradiation totale des cobayes B à la dose létale moyenne de 375 r.

Chaque groupe de témoins ou d'irradiés est de 3 animaux.

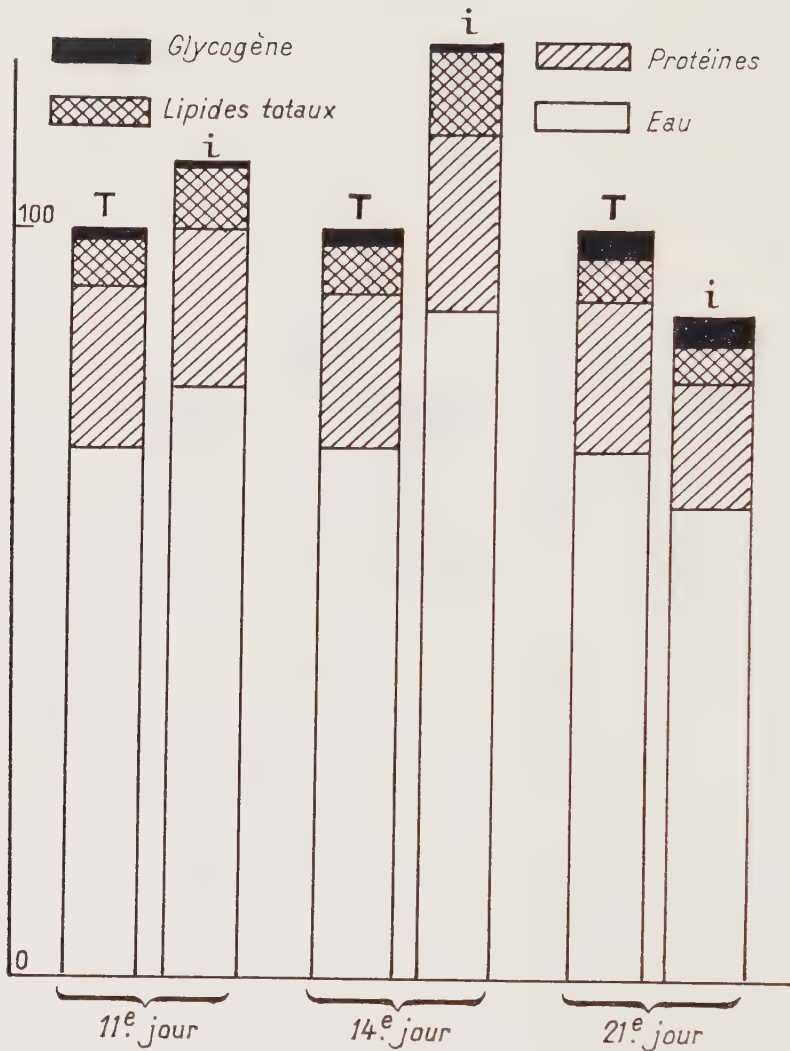


FIGURE 5.

Modifications de la masse du foie et des proportions de ses 4 principaux composants 11, 14 et 21 jours après irradiation totale des cobayes C à la dose létale moyenne de 800 r.

Chaque groupe de témoins ou d'irradiés comprend 4 animaux.

correspond $(100 + A)$ unités sur le graphique et les proportions des composants seront alors calculées pour un foie de poids $(100 + A)$.

Il apparaît ainsi combien la participation de l'eau à l'accroissement de masse du foie est plus importante que celle des autres constituants.

Glycogène.

Au 11^e jour, le foie d'irradié est toujours pauvre en glycogène. La figure 6 montre la baisse importante des réserves du foie en glycogène pendant la crise aiguë. Cet effet de l'irradiation générale a été observé dans plusieurs espèces, comme nous l'avons exposé au chapitre premier. Dans un travail antérieur, nous avons constaté chez le Cobaye pendant la 2^e semaine que le trouble de la glycogénèse provient surtout d'une incapacité pour le foie à maintenir une teneur normale en glycogène en période de post-absorption. Ces troubles s'accompagnent d'une hyperglycémie spontanée à jeun et d'une moindre tolérance à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée (114), (174).

Lipides.

Un net mouvement d'accumulation de lipides totaux se manifeste au 11^e jour dans le foie des animaux irradiés, mais il ne contribue que peu à l'augmentation de masse de l'organe.

a) La fraction phospholipidique n'est pas sensiblement modifiée par l'irradiation ; ses variations, très minimes, ne se font pas dans le même sens dans les foies de témoins et d'irradiés, non plus que dans les deux catégories de témoins. Malgré la sous-alimentation, les foies des irradiés B et C conservent des concentrations en phosphore lipidique semblables à celles du cobaye normal nourri, aussi bien en poids frais que par rapport aux protéines totales. Dans le foie des témoins, les teneurs en phosphore lipidique total ont été modifiées sous l'influence de la malnutrition, mais de façon différente dans chaque catégorie. Nous avons vu que la réduction de la nourriture était insuffisante à provoquer une augmentation des lipides totaux chez les cobayes B ; elle agit cependant sur la fraction phospholipidique en la diminuant très sensiblement. Au contraire, la composition du foie des cobayes C témoins présente déjà les modifications du jeûne : surcharge graisseuse avec une augmentation de la concentration en phosphore lipidique, attribuable à la diminution de la masse du foie et à la perte en protéines.

b) Les variations du *cholestérol total* au-dessus du niveau atteint dans le foie des témoins sont très faibles. Il en résulte que la surcharge lipidique du foie au 11^e jour après irradiation totale est de nature glycéridique comme celle du jeûne.

c) Comparativement à un foie de cobaye normalement nourri, la quantité d'*acides gras glycéridiques* par gramme de protéines est considérablement plus forte au 11^e jour dans le foie de cobaye C, irradié à 800 r, que dans celui de cobaye irradié à 375 r, comme le montrent nos deux tableaux. Cependant, il ne faut pas y voir une relation entre la quantité de rayonnement administré et l'importance de la surcharge graisseuse. Ceci tient plutôt à ce que le foie des cobayes C non irradiés accumule beaucoup plus de graisses pendant le jeûne (chapitre 3) et que les foies de

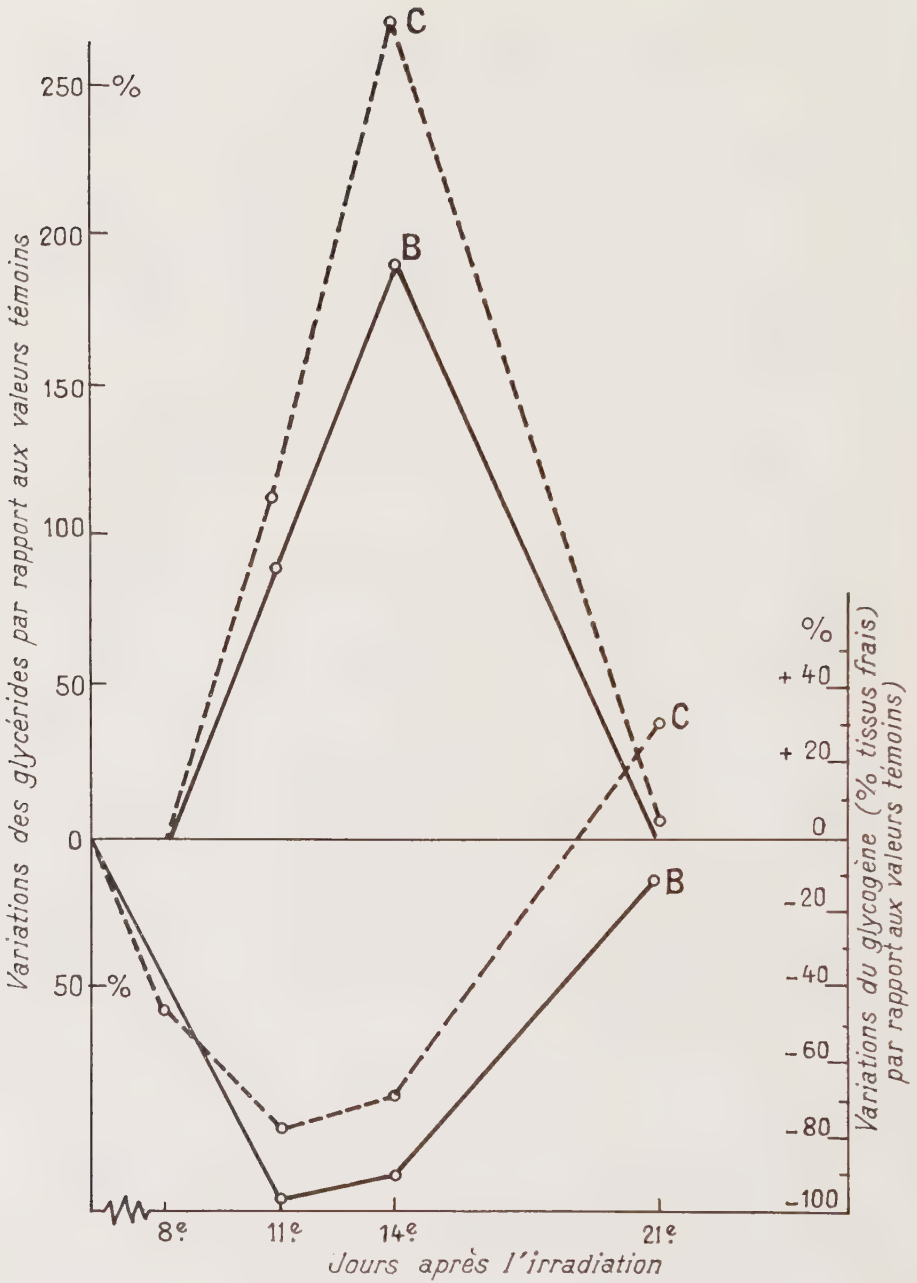


FIGURE 6.

Variations des glycérides et du glycogène chez les cobayes B et C dans les 2^e et 3^e semaines qui suivent une irradiation totale à dose létale moyenne. Les différences sont calculées en pourcentage des valeurs témoin.

témoins C, pour un degré de sous-alimentation comparable, sont les seuls à se charger en glycérides. Si, pour chacune des catégories B et C de cobayes irradiés, on calcule le pourcentage d'augmentation du rapport : acides gras glycéridiques/protéines — au-dessus de sa valeur chez les témoins d'expérience, on ne constate plus de différence aussi marquée entre les effets des deux doses léthales moyennes sur la fraction glycéridique au 11^e jour (*figure 6*).

COMPOSITION DU FOIE AU 14^e JOUR.

Les différences entre les foies de cobayes irradiés et ceux de leurs témoins se sont affirmées dans les deux catégories B et C. Chez les irradiés, l'augmentation du rapport : foie/corps, très prononcée dans la catégorie C, dépend aussi bien du poids du foie que de la diminution du poids corporel.

La quantité absolue de *protéines totales* est plus élevée chez les irradiés ; la participation des protéines à l'augmentation de la masse totale est réelle mais relativement peu importante. Le rôle principal revient toujours à l'eau (*figures 4 et 5*).

Les teneurs en *glycogène hépatique* restent du même ordre de grandeur qu'au 11^e jour (*figure 6*).

La concentration en *phosphore lipidique* du foie frais d'irradié, ainsi que le rapport de ce composant aux protéines totales sont légèrement supérieurs à ceux du 11^e jour, malgré l'accroissement des deux termes de référence, ce qui indique une augmentation en quantité totale du phosphore lipidique.

Au 14^e jour le *cholestérol total* n'a augmenté que dans le foie d'irradié B, encore la différence est-elle minime en valeur absolue.

C'est la *fraction glycéridique* qui a subi la plus forte hausse dans les deux catégories d'irradiés. Comme au 11^e jour, la quantité d'acides gras glycéridiques par gramme de protéines est particulièrement élevée chez les cobayes C, où elle devient aussi importante qu'après un jeûne total de 48 heures (chapitre 3, tableau 4), tandis que la *figure 6* montre que la différence entre les pourcentages de variation des glycérides des catégories B et C s'est nettement accentuée.

ASPECT MORPHOLOGIQUE DU FOIE AUX 11^e ET 14^e JOURS.

A l'autopsie, l'aspect du foie de cobaye irradié rappelle celle du foie cardiaque. Le foie est gros, gonflé, la lobulation est apparente, la surface brun-jaune est marbrée de rouge. On rencontre parfois de très petites zones superficielles blanches de nécrose hémorragique.

L'examen des coupes histologiques confirme les résultats de l'analyse chimique en lui apportant quelques précisions supplémentaires. Le foie ne présente aucune modification caractéristique avant le 11^e jour. A

TABLEAU 6

Dose et Jour après Irradiation	Poids moyen départ g	Perte de Poids	P.F. P.C.	Poids moyen du Foie g	Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
					% frais g	% Poids départ mg	% frais g	Eau Protéines g	
375 r 11 ^e J T	535	12 %	3,19	15	20	550	74	3,75	0,070
	538	8 %	2,80	13,8	19,97	512	72,2	3,60	2,30
375 r 14 ^e J T	501	13 %	3,38	15,2	19,46	590	73,4	3,77	0,200
	498	6 %	3	14	20,35	575	71,8	3,52	2,04
375 r 21 ^e J T	510	5 %	3,32	16	17,47	550	71,4	4,09	5,91
	495	0	3,94	19,5	16,28	644	71,3	4,38	6,76

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total	
% frais	Lipides T. Protéines mg	% frais	A.G. Totaux Protéines mg	% Ac. Gras T.	A.G. Glycérides Protéines mg	% frais	P.L. Protéines mg	% frais	Chol. T. Protéines mg
g		g				mg		mg	
5,69	285	3,53	177	37	65,5	140	7,05	276	13,75
4,95	234	2,76	131	26	34	127	6,40	250	12,60
6,30	324	4	207	43	89	145	7,45	290	15
4,70	230	2,65	130	23	30	132	6,50	255	12,5
4,50	257	2,35	134	21,6	29	115	6,6	220	12,6
4,40	269	2,30	141	22,5	32	116	7,1	230	14

Composition du foie de cobayes B 11, 14 et 21 jours après irradiation à dose létale moyenne.

Chaque valeur est la moyenne de 3 résultats.

TABLEAU 7

Dose et Jour après Irradiation	Poids moyen départ g	Perte de Poids	P.F. P.C.	Poids moyen du Foie g	Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
					% frais g	% Poids départ mg	% frais g	$\frac{\text{Eau}}{\text{Protéines}}$ g	
800 r 8 ^e j T	543	4 %	3,04±0,07	16,16	21,4 ± 0,3	634 ± 24	70,6 ± 0,4	3,30 ± 0,1	1,66
	545	2 %	3,01±0,03	16,15	19,95± 0,4	608 ± 20	70,8 ± 0,3	3,55 ± 0,05	3,23
800 r 11 ^e j T	580	14 %	3,06±0,12	15,26	19,2 ± 0,5	505 ± 22	71,7 ± 0,4	3,64 ± 0,14	0,24
	570	6 %	2,64±0,2	14	21,25± 0,6	523 ± 30	70,3 ± 0,22	3,30 ± 0,06	1,10
800 r 14 ^e j T	535	18 %	3,92±0,08	17,56	18,56± 0,9	602 ± 20	71,5 ± 1,3	3,86 ± 0,18	0,50
	520	6 %	2,79±0,11	14,05	20,40± 0,3	575 ± 16	71 ± 0,3	3,40 ± 0,1	1,46
800 r 21 ^e j T	556	7 %	3,07±0,3	15,7	19 ± 0,56	519 ± 11	70,3 ± 0,4	3,70 ± 0,14	4,22
	560	0	3,18±0,09	17,7	20,1 ± 0,3	618 ± 19	70,4 ± 0,3	3,50 ± 0,12	3,22

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total	
% frais g	Lipides T. Protéines mg	% frais g	A.G. Totaux Protéines mg	% Ac.Gras T.	A.G. Glycérides Protéines mg	% frais mg	P.L. Protéines mg	% frais mg	Chol. T. Protéines mg
5,7 ± 0,6	266 ± 14	3,15 ± 0,2	147 ± 7,3	23,2	34,2	156 ± 7	7,3 ± 0,2	224 ± 13	10,6
5,2 ± 0,18	263 ± 7	2,86 ± 0,2	145 ± 5,6	23,9	34,9	139 ± 4	7,1 ± 0,1	219 ± 7	10,6
7,44 ± 0,5	386 ± 27	4,99 ± 0,6	264 ± 36	54,2	145	141 ± 3	7,32 ± 0,1	266 ± 10	14
6,62 ± 0,7	312 ± 33	4,10 ± 0,61	193 ± 30	35,8	68	164 ± 10	7,65 ± 0,1	260 ± 13	12,5
8,44 ± 0,7	463 ± 48	6,27 ± 1,4	348 ± 42	61	215	145 ± 8	7,5 ± 0,2	240 ± 25	13,4
6,20 ± 0,6	304 ± 33	3,83 ± 0,6	186 ± 38	31	58	160 ± 7	7,7 ± 0,3	260 ± 18	13,1
5,54± 0,18	290 ± 20	3,12 ± 0,25	163 ± 15	26,3	43	146 ± 5	7,7 ± 0,3	210 ± 10	11,2
5,52± 0,14	274 ± 15	3,14 ± 0,28	156 ± 11	26,3	41	148 ± 9	7,4 ± 0,2	235 ± 14	11,8

Composition du foie de cobayes C, 8, 11, 14 et 21 jours après irradiation à dose létale moyenne.

Chaque valeur est la moyenne de 4 résultats ± Erreur Standard.

ce moment, les coupes à la paraffine et à congélation montrent dans les foies des deux catégories une surcharge glycéridique très homogène étendue à tout le parenchyme.

Le point de départ de l'infiltration glycéridique est centrolobulaire ; elle s'étend vers l'extérieur du lobule à partir des cellules qui bordent la veine centrale. Au 14^e jour, dans les cas les plus accusés, presque tout le lobule est envahi, à l'exception de la zone qui entoure les espaces porto-biliaires.

Les gouttelettes de graisse neutre sont généralement petites et nombreuses à l'intérieur des cellules de la moitié interne du lobule, elles deviennent plus grosses vers la périphérie. Elles n'ont pas tendance à fusionner en un gros globule unique. Ces observations sont en bon accord avec celle d'ELLINGER (57).

Sur coupes colorées à l'hématoxyline-éosine, on observe souvent une légère congestion du foie : dilatation de la veine centrale et des capillaires radiés intéressant au plus le tiers interne du lobule. On peut trouver aussi un début de dégénérescence vacuolaire mais jamais de nécrose du parenchyme ni de réaction fibreuse du foie.

Lorsqu'on sacrifie des animaux à l'agonie, leur foie présente alors une nécrose centrale généralisée à tous les lobules. L'analyse chimique de ces foies n'a pas été faite.

La surcharge lipidique des foies de témoins C sous-alimentés aux 11^e et 14^e jours est représentée par une accumulation de gouttelettes de graisse dans la zone périlobulaire ; elle est toujours modérée et limitée à la zone la plus externe du lobule.

C) Période de récupération (tableaux 6 et 7).

Les signes cliniques de la maladie aiguë des rayons ont disparu, l'état général et l'appétit des survivants se sont améliorés. Pendant cette période de réalimentation, tant pour les irradiés que pour leurs témoins, d'importants remaniements s'opèrent dans la composition du foie.

Les *figures 4 et 5* donnent les proportions respectives des composants des foies de témoin et d'irradié. Contrairement à ce qui se passe au moment de la crise aiguë, c'est le foie de témoin qui renferme maintenant les plus fortes quantités absolues de protéines, d'eau et de lipides.

MASSE DU FOIE. — Chez les témoins B et C, la masse du foie s'accroît. Le rapport : poids du foie/poids du corps — devient plus grand que chez le cobaye normal régulièrement nourri, surtout dans la série B.

Le poids du foie de cobaye irradié, B ou C, ainsi que son rapport au poids corporel, sont constamment inférieurs à ceux de leurs témoins.

COMPOSITION DU FOIE.

Protéines. — La réalimentation n'apporte aucun enrichissement en protéines aux foies de cobayes irradiés, alors que, chez leurs témoins, la quantité de protéines hépatiques pour cent grammes de poids corporel atteint une valeur nettement supérieure à celle du foie d'animal normalement nourri.

La plus lente reconstitution des protéines hépatiques après irradiation totale peut correspondre à un défaut de synthèse, ou encore à une utilisation accélérée des protéines disponibles par d'autres territoires de l'organisme qui réparent leurs radiolésions.

Eau, glycogène. — Dans le foie de témoins B et C, il se produit à cette période un afflux de glycogène et d'eau, responsables de l'augmentation de masse de l'organe. Le foie d'irradié retrouve des teneurs normales en glycogène, bien qu'inférieures à celles des témoins. L'excès d'eau retenu au 14^e jour après l'irradiation a disparu.

Lipides. — La surcharge glycéridique centrolobulaire a disparu en totalité ou presque totalité du foie d'irradié. Les altérations aiguës du métabolisme des lipides, ainsi que celles du glycogène, ont donc un caractère transitoire.

D) Composition du foie chez les cobayes demeurés en bon état apparent (tableau 8).

Il arrive que certains cobayes manifestent une tolérance particulièrement élevée à l'irradiation. Au cours de cette expérimentation, deux cobayes parmi plus de quarante animaux, un de chaque catégorie, ont conservé à tous moments un poids et un appétit normaux après une dose léthale moyenne. A l'exception d'un certain degré d'anémie et de leucopénie, rien ne les distinguait apparemment des cobayes non irradiés. Ils ont été sacrifiés au 14^e jour ; à l'autopsie, on ne constatait pas de diathèse hémorragique généralisée, mais seulement quelques pétéchies sur la peau et l'estomac.

Chez ces cobayes irradiés, l'accroissement du rapport : poids du foie/poids du corps — ne correspond pas à une perte de poids corporel, mais seulement à une augmentation de masse du foie ; ce qui diminue légèrement les concentrations des composants dans le tissu frais. La quantité absolue des protéines hépatiques est, elle aussi, augmentée, comme le montre le rapport des protéines hépatiques au poids corporel.

L'eau est toujours le principal facteur de l'augmentation de masse du foie d'irradié. Sa concentration dans le tissu frais ne varie que peu, mais le rapport de l'eau aux protéines prend une valeur élevée.

Les remaniements que l'irradiation totale du corps fait subir habituellement aux lipides totaux et au glycogène ne se sont pas produits ;

TABLEAU 8

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol	Hématies
% frais	Lipides T. Protéines mg	% frais	A.G. Totaux Protéines mg	% Ac. Gras T.	A.C. Glycérides Protéines mg	% frais	P.L. Protéines mg	Total mg	par mm ³ • 10 ⁶
4,30	230	2,23	120	23	28	111	6	206	4,1
5,55	268	2,84	137	18,5	25	155	7,5	275	
4,85	270	2,38	133	19,5	27	124	7	209	3,5
4,98	252	2,62	133	17,5	23	141	7,15	218	

Composition du foie de cobayes n'ayant pas présenté le syndrome aigu des rayons et sacrifiés au 14^e jour après une irradiation à dose létale moyenne.

Dose et Jour après Irradiation	Perte de Poids	P.F. P.C.	Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
			% frais g	% g Poids mg	% frais g	Eau Protéines g	
375 r	14 ^e j	0	18,6	688	73,5	3,94	3
	T	0	20,7	605	71	3,43	1,92
800 r	14 ^e j	0	17,90	640	71,3	3,98	5,4
	T	0	19,75	606	70,4	3,56	3,65

les lipides totaux sont maintenant plus faibles et le glycogène plus abondant que dans le foie du témoin homologue. Dans le foie du cobaye B irradié, la teneur en phosphore lipidique n'a pas suivi l'accroissement de la masse du foie ni celle des protéines. C'est le premier exemple où le phosphore lipidique total se trouve inférieur au niveau normal chez un cobaye irradié.

III. — DISCUSSION

Nous avons montré au chapitre 3 que les cobayes des catégories B et C ont des réactions hépatiques différentes au jeûne total. Les expériences qui viennent d'être décrites mettent en évidence des dissemblances dans les variations que le jeûne partiel et la réalimentation font subir à la composition du foie des témoins, selon qu'ils appartiennent à la série B ou C.

Au contraire, après une dose léthale moyenne en irradiation totale, quelle qu'en soit la valeur en unités r (375 ou 800 r), les altérations hépatiques manifestées par les cobayes B et C sont identiques par leur nature et leur durée, sinon toujours par leur intensité. Ceci montre d'une part que ces altérations seraient générales à l'espèce Cobaye, puisqu'elles se répètent dans deux catégories distinctes de ces animaux ; d'autre part qu'il n'existe pas de relation directe entre la quantité de rayonnement administrée à l'animal et les modifications hépatiques.

Ces dernières n'ont rien de spécifique en elles-mêmes, mais leur ensemble constitue un type de foie gras assez particulier : gros foie, riche en eau et en glycérides, pauvre en glycogène, où la surcharge lipidique est centrolobulaire. Son ordre de grandeur est inférieur au maximum de la stéatose du jeûne chez le cobaye normal, elle est donc relativement modérée.

Etant donné la rapidité avec laquelle disparaissent les altérations hépatiques chez les survivants, il ne semble pas que le foie ait été profondément lésé dans ses fonctions du fait de l'irradiation totale en une dose.

La concomitance de l'élévation de l'eau et des glycérides est une particularité du foie gras par irradiation totale ; en effet, les concentrations de ces composants paraissent varier en sens opposé dans nombre de stéatoses d'origine diverse, dont celle du jeûne.

L'accroissement simultané de la masse et de l'eau du foie a été observé chez le Chien 14 jours après irradiation totale (118), comme chez nos cobayes, mais elle semble beaucoup plus précoce chez le Rat (167).

Si l'on s'en tenait aux variations quantitatives des lipides, le fait que l'irradié ait constamment un foie plus riche en glycérides que celui

de son témoin aux 11^e et 14^e jours pourrait s'expliquer par une mauvaise assimilation due à des radiolésions, ou encore à des troubles neuromoteurs du tractus gastro-intestinal (67), qui le mettraient dans un état de dénutrition plus complet à ration alimentaire égale. Il est pourtant impossible de réduire la surcharge lipidique de l'irradiation générale au seul effet d'un jeûne plus ou moins complet ; les variations concomitantes des protéines et de l'eau s'y opposent, ainsi que la localisation topographique des graisses.

En dehors du jeûne, divers facteurs résultant de l'action générale des rayons X sur l'organisme peuvent intervenir sur la composition du foie. Nous en examinerons quelques-uns au cours de la discussion d'ensemble du chapitre 6. Nous ne possédons aucune donnée sur le rôle joué par les différentes perturbations de l'organisme dans l'apparition de la phase aiguë du syndrome des rayons, à laquelle sont liés les troubles des lipides et du glycogène. Ceux-ci paraissent en rapport avec l'effet toxique général de l'irradiation sur le corps, tandis que l'augmentation de la masse du foie par rétention d'eau et l'augmentation beaucoup plus faible des protéines en sont indépendantes.

CHAPITRE V

Effet de la Choline sur la Surcharge Glycéridique résultant de l'Irradiation totale en une séance

I. — GENERALITES

Depuis la première observation de BEST (15) de très nombreux travaux ont montré que la choline a la double propriété de prévenir certaines surcharges lipidiques expérimentales du foie ou d'en activer la disparition par des mécanismes qui ne sont pas encore complètement élucidés. Ainsi, le foie de Rat réagit dans les 24 heures à une carence alimentaire en choline par une surcharge graisseuse centrolobulaire qui s'aggrave avec le temps en prenant un aspect morphologique caractéristique (10), (80).

Cependant, une déficience en protéines s'associe généralement à la carence en choline des régimes, de sorte que les phénomènes observés ne sont pas d'interprétation simple. Le point de départ de la stéatose pourrait être recherché dans le stress que la pauvreté du régime en protéines constitue pour l'organisme du rat (107). D'autre part, la choline ne se borne pas à exercer un rôle lipotrope sur la cellule hépatique ; en dehors de toute stéatose, il a été définitivement prouvé par LE BRETON et ses collaborateurs qu'elle exerce dans le foie des fonctions indispensables au maintien des équilibres cellulaires (106), (32). Indépendamment de son rôle dans les stéatoses par régimes spécifiquement carencés, la choline joue aussi son rôle lipotrope sur la fraction glycéridique de foies gras d'origines diverses, provoqués chez des animaux dont l'alimentation est équilibrée. Une revue générale de BEST a résumé les principaux travaux à ce sujet (18). Nous en retiendrons surtout qu'un supplément de choline peut avoir un effet préventif sur le foie gras du jeûne (17) ; il active la

vitesse de disparition des glycérides du foie gras toxique consécutif à l'administration de phosphore (16) ou de tétrachlorure de carbone (8), bien qu'il soit incapable d'empêcher le dépôt des graisses pendant la période où l'animal reçoit le toxique.

Il est intéressant de rechercher si l'accumulation de lipides hépatiques consécutive à l'irradiation X se range parmi celles que la choline empêche ou fait régresser. L'irradiation totale en une seule dose, dont nous venons d'examiner les effets sur la composition du foie, offre des conditions particulièrement favorables à cette étude, car elle permet la survie d'un certain nombre de cobayes. La surcharge glycéridique qu'elle provoque disparaît spontanément du foie des survivants en un intervalle de temps connu, ce qui devrait laisser la possibilité d'observer l'action curative de la choline au cas où son action préventive ne se serait pas manifestée.

Parmi les causes susceptibles d'expliquer la surcharge glycéridique centrolobulaire de l'irradiation totale, nous n'avons pas examiné l'hypothèse d'une carence en choline. En effet, le foie de Cobaye, comme celui de l'Homme, contient des quantités très faibles de choline-oxydase, environ 60 fois moins que le foie de Rat ; le métabolisme de la choline s'y fait de façon différente (92). Si l'abondance de choline-oxydase hépatique explique que le Rat soit l'animal de choix pour l'étude des carences alimentaires en facteurs lipotropes, ces conditions sont au contraire si laborieuses à réaliser chez le Cobaye (31) que la chose a longtemps passé pour impossible (79).

Rien dans nos conditions expérimentales n'autorise à penser que l'apport extérieur en choline soit réduit par l'anorexie au point de provoquer une carence en choline chez nos cobayes irradiés ; d'autant plus que la sous-alimentation a un effet pseudolipotrope sur l'organisme des animaux réellement carencés (14) et que l'irradiation totale ne paraît pas troubler spécialement le métabolisme de la choline (25).

Cependant, comme la stéatose consécutive à l'irradiation totale apparaît chez des animaux en état de jeûne partiel, il a semblé utile d'étudier comparativement l'influence d'un excès de choline sur ce foie gras et sur le foie gras physiologique du jeûne, afin de voir s'il existe quelque rapport entre les mécanismes responsables du dépôt ou du départ des glycérides en excès dans l'un et l'autre cas.

L'action de la choline sur le foie gras du jeûne s'explique par la théorie de LE BRETON (107), selon laquelle la choline exerce une double action lipotrope sur les foies gras de stress. Par son action pharmacodynamique, elle s'oppose à l'hyperstimulation de l'axe hypophyse-surrénales, donc à la mobilisation des graisses de réserve vers le foie ; par son action lipotrope au niveau de la cellule hépatique, elle active le catabolisme des graisses neutres déposées dans le foie.

II. — FOIE GRAS DU COBAYE NORMAL A JEUN

Nous avons commencé par examiner si un excès de choline donné à un animal non carencé en cette base diminue ou empêche l'accumulation glycéridique du jeûne, dont l'étude quantitative a été faite au chapitre 3. Pour cet essai, nous avons tenu compte de l'observation de BEST (17), selon laquelle de faibles doses de choline administrées seulement pendant la durée du jeûne n'ont aucun effet sur ce type de stéatose, en particulier chez le Cobaye. De fortes doses quotidiennes avant et pendant le jeûne sont nécessaires à l'obtention d'un résultat positif.

A) Conditions expérimentales.

Nos cobayes ont reçu un supplément quotidien de choline pendant toute la durée de l'expérience, c'est-à-dire avant et pendant le jeûne.

Afin de rester dans les mêmes conditions pour les séries de cobayes normaux et irradiés, la choline a été donnée par voie buccale, car les injections intramusculaires sont néfastes aux animaux irradiés à dose léthale ; elles constituent un traumatisme et un risque d'hémorragies locales, surtout pendant la période du syndrome hémorragique.

Avant de commencer le traitement par la choline, les cobayes sont entraînés à boire de petites quantités d'eau mesurées à la pipette, ce qu'ils font très facilement ; ceux qui ne s'y habituent pas sont éliminés de l'expérience.

Un total de 16 cobayes a été mis en expérience : deux lots de 4 cobayes nourris à la betterave (B) et deux lots de 4 cobayes nourris au chou (C). Ils reçoivent tous 100 mg de chlorhydrate de choline par jour en deux prises, soit 1 cc d'une solution aqueuse à 5 % donnée le matin immédiatement avant la ration alimentaire tant que les animaux sont nourris, et 1 cc le soir.

Après 8 jours de ce traitement, les cobayes sont mis à jeun 24 et 48 heures, sans que l'on interrompe l'administration de choline. Un lot de cobayes de chaque catégorie est tué après 24 et 48 heures, le foie est pesé, des fragments de lobes sont aussitôt recueillis dans le formol de BAKER pour les coupes à congélation.

B) Résultats.

Les deux catégories réagissent de la même manière à l'ingestion de choline. Normalement, après 24 heures de jeûne, on observe dans le foie des cobayes B et C une très nette surcharge en graisses neutres périlobulaires. Le supplément de choline arrive à l'empêcher en totalité ou en partie selon les individus. Dans ce dernier cas, le dépôt de graisses se

borne à quelques gouttelettes dans les cellules de la région la plus externe du lobule.

Après 48 heures, les graisses sont plus abondantes que ci-dessus et se trouvent dans le foie de tous les animaux mais leur densité, dans la cellule comme dans le lobule, paraît constamment très inférieure à l'importance de la surcharge des foies de cobayes qui n'ont pas reçu de choline.

Voici le résumé de ces résultats :

TABLEAU 9

<i>Durée du jeûne</i>	<i>Catégories de cobayes</i>	<i>Degré de surcharge glycéridique périlobulaire du foie des quatre animaux</i>
24 heures	B	Nul — nul — nul — faible
24 heures	C	Nul — nul — faible — faible
48 heures	B et C	Faible pour les quatre animaux de chaque catégorie

Par conséquent, chez le Cobaye normal, le foie gras physiologique du jeûne disparaît complètement ou régresse, du moins pendant les premières 48 heures, sous l'action d'un supplément de choline.

III. — FOIE GRAS DU COBAYE IRRADIÉ

Six cobayes B et autant de cobayes C reçoivent journellement 100 mg de choline par voie buccale pendant une semaine. Ils sont irradiés comme au chapitre 4, les premiers à 375 r, les autres à 800 r, tout en continuant l'ingestion de la solution de choline jusqu'à la mort.

Malgré ce que l'on pouvait escompter d'une irradiation à dose létale moyenne, aucun de ces animaux n'a survécu au-delà du 13^e jour. Un cobaye de chaque catégorie est mort spontanément sans que le foie ait pu être prélevé à temps.

L'examen morphologique des foies des 10 cobayes restants a donné des résultats homogènes. Ils ont tous été sacrifiés à la phase aiguë du syndrome des rayons, leur foie présentait la surcharge centrolobulaire caractéristique de cette période, dont l'importance ne paraissait nullement diminuée.

Cependant, une différence se manifeste sous l'influence de la choline. Aux deux niveaux des doses léthales moyennes, surtout dans le lot de cobayes C, on constate que la zone centrolobulaire de certains foies renferme des plages nécrobiotiques d'où la graisse a presque entièrement disparu. Cette altération zonale porte sur l'ensemble du parenchyme (tableau 10).

TABLEAU 10

<i>Catégorie et dose</i>	<i>Modifications hépatiques</i>	<i>Jour de la mort après irradiation</i>				
Cobayes B 375 r	Surcharge lipidique	10° + + +	11° + +	11° + + +	11° + +	13° + +
	Nécrose	0	0	+	+	0
Cobayes C 800 r	Surcharge lipidique	11° + + +	11° + + +	12° + +	13° + + +	13° +
	Nécrose	+	+	+	+	0

Nous avons vu au chapitre précédent que les lésions cytoplasmiques pendant la phase aiguë sont rares et discrètes. Seuls les foies des animaux à l'agonie présentent une nécrose centrolobulaire prononcée. Les cobayes B et C de cette série expérimentale ont été conservés en vie le plus longtemps possible, car nous voulions surtout observer leurs lipides hépatiques au cours de la troisième semaine. Leur état général était mauvais au moment du sacrifice, bien qu'ils n'aient pas atteint la période agonique : prostration et anorexie totales, refroidissement, dyspnée.

IV. — DISCUSSION

On peut interpréter la nécrose centrolobulaire observée comme un effet néfaste de la choline sur le foie au moment de la phase aiguë ; il semble cependant plus vraisemblable d'admettre un début d'action lipotrope curative, limitée à la zone la plus centrale du lobule, qui révélerait ainsi l'existence de plages de nécrose ordinairement masquées sur les coupes à congélation par l'abondance des graisses neutres.

Best avait constaté que, dans certains foies gras toxiques, la choline accélérât la disparition des lipides en excès ; mais que les cellules une fois débarrassées de leurs graisses montraient de nettes lésions cytoplas-

miques contre lesquelles la choline n'avait eu aucune action préventive ou curative (16).

Il est regrettable que l'administration de choline ait exercé ici une action défavorable sur la survie des cobayes irradiés B et C ; dans la zone des doses léthales moyennes, le pourcentage de mortalité est facilement modifié par de nombreux facteurs. Ceci nous met dans l'impossibilité de vérifier si la choline exerçait réellement un effet curatif sur la stéatose aiguë de l'irradiation totale.

Un résultat reste pourtant acquis : l'absence de tout effet préventif de la choline sur cette stéatose. Alors que, par l'ingestion quotidienne d'une égale quantité de choline, la stéatose du jeûne est empêchée à peu près totalement, nous constatons au contraire que l'accumulation de graisses neutres dans le foie après irradiation totale se produit toujours. Ceci montre que les facteurs déterminant la stéatose du jeûne sont différents de ceux de la stéatose centrolobulaire de l'irradiation totale. Il est donc impossible de considérer le jeûne comme la principale cause de celle-ci ; non plus d'ailleurs que la réaction d'alarme, dans laquelle la choline joue son rôle lipotrope préventif (107).

En revanche, l'hypothèse que l'irradiation totale à dose léthale exerce un effet hépatotoxique reste valable. La coexistence de lésions cytoplasmiques avec une surcharge graisseuse modérée, dont la choline ne peut prévenir l'apparition, constitue une présomption supplémentaire en sa faveur.

CHAPITRE VI

Effets de l'Irradiation totale par doses fractionnées

I. — GENERALITES

Lorsqu'une quantité définie de rayonnement X représentant une dose léthale est administrée sur tout le corps en plusieurs séances discontinues au lieu d'une séance unique, elle est beaucoup mieux tolérée par l'animal irradié. Le fractionnement de la dose et l'espacement des séances contribuent à en diminuer nettement l'effet toxique.

ELLINGER (58), (60), puis KAPLAN (91) ont étudié la part qui revient à chacun de ces deux facteurs dans le prolongement de la survie.

La quantité de rayonnement administrée par séance est généralement insuffisante pour modifier à elle seule l'état général de l'animal. Parmi les dommages occasionnés à l'organisme, certains sont réversibles, les autres s'accumulent au cours des séances jusqu'à la mort (19). Chez le Cobaye, les troubles symptomatiques de la phase aiguë terminale ont la même apparence que ceux de la phase aiguë consécutive à une irradiation en une seule dose.

Nous avons vu qu'à cette dernière étaient associées des modifications de la masse et de la composition du foie. Il nous faut maintenant étudier si l'action progressive et répétée du rayonnement sur l'organisme du Cobaye provoque aussi des altérations hépatiques, dont on pourrait supposer qu'elles différeront des précédentes par leur évolution sinon par leur nature. A notre connaissance, le seul travail de biochimie qui ait trait à des modifications des lipides hépatiques après irradiation totale fractionnée est celui de CHEVALLIER et de ses collaborateurs (34).

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

Les répercussions sur le foie d'une irradiation totale fractionnée ont été recherchées dans nos deux populations de cobayes, B et C, dont nous rappelons la différence de radiosensibilité à une irradiation totale en une seule dose.

A) Techniques.

Les cobayes des deux catégories, B et C, ont été irradiés par paires dans une boîte en contreplaqué à couvercle perforé. Ils ont reçu 100 r par semaine en une séance sur tout le corps. Certains furent irradiés jusqu'à leur mort ; d'autres furent soumis aux rayons X jusqu'à ce que les doses accumulées aient atteint 600 r (cobayes B) ou 1.100 r (cobayes C). Les caractéristiques du rayonnement ont déjà été exposées ; la distance à l'anticathode est de 50 cm et le débit moyen de 50 r/min., comme au chapitre précédent. L'intervalle d'une semaine entre chaque séance permet à certains mécanismes de restauration d'entrer en action, comme nous le verrons ci-dessous.

Un total de 12 cobayes B et de 24 cobayes C ont servi à cette expérience. Certains ont été irradiés jusqu'à leur mort afin de déterminer le rapport entre la dose totale et la mortalité pour cette modalité d'irradiation. Leur foie n'a pas été prélevé. Le foie des animaux sacrifiés après un nombre convenable de séances (7 cobayes de chaque catégorie) a été prélevé pour examen chimique et morphologique.

DOSES LÉTHALES.

Cobayes B. La DL 50 d'irradiation unique du corps est de 375 r. Afin d'obtenir un même taux de mortalité dans les conditions présentes, il faut exposer les cobayes B à cinq ou six doses de 100 r, soit un total de 500 à 600 r. Le trop petit nombre d'animaux ne permet pas de fixer avec précision le nombre exact de séances nécessaires pour tuer la moitié des animaux, mais il est bien évident que le fractionnement de la dose totale permet à ces cobayes de supporter des quantités de rayonnement largement supérieures à la DL 50 en une seule dose. Des processus de réparation ont donc agi entre chaque séance pour diminuer certains effets toxiques des rayons.

Cobayes C. La DL 50 en une séance unique est de 800 r, soit un peu plus du double de celle des cobayes B. Il faut 8 à 9 séances de 100 r en autant de semaines pour provoquer un taux de mortalité d'environ 50 %. Contrairement à la règle générale, l'écart avec la dose léthale moyenne en une séance est ici très minime ou inexistant. L'effet protecteur venant du fractionnement de la dose totale ne s'additionne pas avec l'effet protecteur du chou pour augmenter le pourcentage final de survie. Il semble

que 800 à 900 r de rayonnement X représenteraient la dose léthale moyenne maximale susceptible d'être tolérée par l'organisme du cobaye nourri au chou, quelle que soit la technique d'irradiation totale. Dans cette catégorie d'animaux, l'effet protecteur venant du fractionnement se traduit seulement par leur maintien en excellent état général et par un appétit normal au moins pendant les 8 premières semaines de l'expérience. Contrairement au syndrome aigu de l'irradiation unique à dose léthale, qui atteint la presque totalité des individus irradiés mais reste capable de régresser, les troubles généraux manifestés par les cobayes B ou C après 6 fois 100 r ou 8 à 9 fois 100 r sont toujours suivis de la mort de l'animal.

B) Effets de l'irradiation fractionnée sur les cobayes B.

a) ETAT GÉNÉRAL.

Quel que soit leur degré final de radiorésistance, tous les cobayes B réduisent spontanément leur ration alimentaire à partir de la 3^e ou 4^e semaine (300 à 400 r). Les plus radiosensibles perdent du poids dès les premières séances, le poids corporel des plus radiorésistants augmente au contraire d'environ 10 % pendant la durée de l'expérience ; bien que leur ration journalière soit spontanément inférieure à la ration normale d'un cobaye non irradié.

La *figure 7* montre les variations du poids corporel de 4 cobayes ayant reçu en tout 500 r (A) et 600 r (B). Deux d'entre eux ont résisté à l'irradiation en conservant un bon aspect extérieur, deux sont morts dans la 2^e semaine après la dernière séance de rayons qu'ils aient tolérée. A la période terminale, la perte de poids devient brutale.

Nous avons vérifié que les cobayes soumis à 500 et 600 r de rayonnement fractionné, indépendamment de leur résistance individuelle à cette technique d'irradiation, ont tous une anémie très faible ou nulle. Le seul animal dont le nombre de globules rouges était inférieur à 3 millions au moment de la mort révélait à l'autopsie une forte hémorragie interne, son anémie ne provenait donc pas d'une aplasie médullaire. Dans ce lot d'animaux, l'aplasie médullaire et ses conséquences directes ne sont pas d'importants facteurs de mortalité.

b) MODIFICATIONS DU FOIE (tableau 11).

Dans le foie des témoins B, la dénutrition partielle ne provoque pas d'accumulation glycéridique, comme pour les cobayes C (chapitre 4, tableau 6). Aussi avons-nous comparé les données trouvées après irradiation à la composition moyenne du foie de cobaye B normal (chapitre 3, tableau 2).

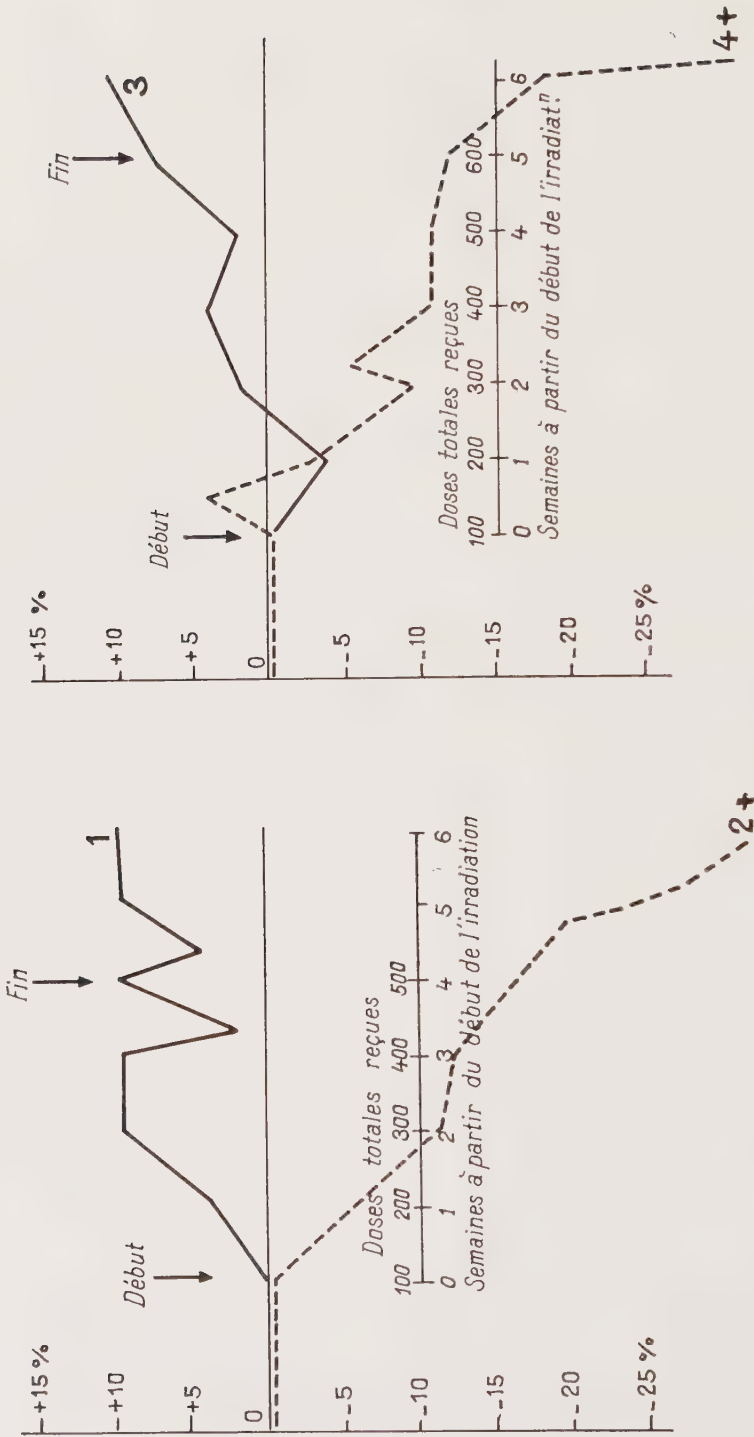


FIGURE 7.

Modifications du poids de 2 groupes de 2 cobayes B, irradiés en totalité par doses fractionnées de 100 r/semaine.
 Les cobayes 1 et 3 (traits pleins) survivent.
 Les cobayes 2 et 4 (traits pointillés) meurent.
 Abscisses : Durée de l'expérience en semaines et dose totale reçue en r.
 Ordonnées : Variations de poids en pourcentage du poids de départ.

1° Cobayes sacrifiés à la période terminale.

Le *tableau 11 (a)* donne les valeurs individuelles trouvées pour les foies de cinq cobayes qui ont été sacrifiés dans les 48 heures après le début des signes terminaux. Les quantités totales de rayonnement administré variaient entre 500 et 700 r.

Les modifications subies par le foie des cobayes pendant la crise terminale sont analogues à celles qui accompagnent le syndrome aigu de l'irradiation unique ; augmentation de la masse du foie et du rapport : foie/corps, diminution marquée du glycogène (chez 4 animaux sur 5), surcharge en lipides et eau.

Protéines.

Les protéines totales, calculées en pourcentage du poids frais, sont constamment plus faibles chez les cinq irradiés que chez le cobaye B normal, il en est de même si nous les calculons pour cent grammes du poids corporel de départ. Le foie du cobaye irradié jusqu'à 700 r fait exception ; il présentait un œdème accentué, si bien que le rapport : foie/corps — de cet animal était devenu près de deux fois supérieur à la normale. Les protéines participaient également à l'augmentation considérable de la masse du foie, comme il se produit dans certains œdèmes aigus (2). Ce dernier cas mis à part, l'irradiation fractionnée des cobayes B tend donc à appauvrir le foie en protéines totales, tout au moins pendant la crise terminale, alors que ce composant augmentait légèrement pendant le syndrome aigu de l'irradiation en une séance.

Eau.

La proportion d'eau par gramme de protéines est nettement élevée et semble augmenter avec le nombre de séances.

Glycogène.

Dans 4 des 5 foies analysés, on observe une baisse importante de la teneur en glycogène.

Lipides.

L'examen des lipides totaux révèle dans tous les cas une augmentation prononcée des lipides totaux. Comme le rapport du phosphore lipidique total aux protéines ne montre aucune variation systématique sur sa valeur normale, et comme le cholestérol total, calculé de la même façon, ne subit que de faibles changements hors de proportion avec ceux des acides gras, nous sommes encore en présence d'une infiltration purement glycéridique intensifiée par cette méthode d'irradiation. En effet, la plus faible valeur trouvée ici pour la surcharge en acides gras glycéridiques correspond à la valeur maximale atteinte au 14^e jour après une irradiation totale unique, tandis que la plus forte valeur lui est plus de trois fois supérieure.

TABLEAU II

Dose totale de Rayons en r	Nombre d'Animaux	Perte de Poids % Poids de départ	P.F. P.C.	Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
				% frais g	% Poids départ g	% frais g	$\frac{\text{Eau}}{\text{Protéines}}$ g	
a) <u>Crise Terminale. Valeurs individuelles.</u>								
5 x 100	1	17,5	2,94	18,9	0,462	71,16	3,77	3,10
	1	27	4,07	18,76	0,567	75	4	0,04
	1	12	3,54	17,48	0,545	71,4	4,08	0,42
6 x 100	1	29	3,84	17,95	0,522	74,2	4,16	0,05
7 x 100	1	27	5,30	17,33	0,638	73,4	4,22	0,23
b) <u>Bon état apparent. Moyenne de 2 résultats.</u>								
5 x 100	2	0 (+ 6 %)	3,34	17,42	0,605	72,5	4,16	4,7
et 6 x 100		0 (+ 10 %)						
c) <u>Cobayes normaux. Moyenne. (Chap. 3 Tableau 2)</u>								
0	14	0	3	19,65	0,594	71,9	3,60	2,52

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total		Hématies par mm ³ · 10 ⁶
% frais	L.T. mg	% frais	A.G. Totaux Protéines mg	% Ac. Gras T.	A.G. Glycérides Protéines mg	% frais	P.L. Protéines mg	% frais	Chol. T. Protéines mg	
6,15	325	3,76	199	41,5	82,5	146	7,7	270	14,3	5,1
6,35	338	4,60	245	55	134,5	133	7,1	220	11,7	5,5
9,75	557	7,50	430	73,5	316	138	7,9	230	13,3	4
7,07	395	5,1	285	62	176	124	6,95	240	13,4	5,9
8,15	470	6,15	355	67,5	238	128	7,4	200	11,7	2,8
4,51	260	2,45	139	22	31	123	7,1	180	10,2	4,7
5,10	258	2,82	144	23,6	34	140	7,0	247	12,7	≥ 5.

Effets d'une irradiation totale fractionnée sur la composition du foie des cobayes B sacrifiés :

a) En mauvais état général.

b) En bon état apparent.

En (c), composition moyenne du foie B normal.

Les coupes à congélation montrent que la surcharge en graisses neutres envahit maintenant presque tout le lobule, à l'exception de la zone immédiatement voisine des espaces portobiliaires.

2° Cobayes sacrifiés en bon état apparent (tableau 11 (b)).

Les deux cobayes sacrifiés en bon état apparent dans la 2^e semaine qui suivait leur dernière exposition aux rayons X avaient augmenté leur poids de départ malgré une restriction spontanée de nourriture. Bien que l'un ait reçu 500 r et l'autre 600 r au total, leurs foies avaient une composition si voisine que nous en donnons seulement les valeurs moyennes des composants.

Contrairement aux cobayes du lot précédent, leur foie n'accuse aucune perte en protéines et ne présente pas non plus de surcharge glycéridique. Leurs réserves en glycogène sont abondantes. Seule, la teneur en eau par gramme de protéines est anormalement élevée, elle atteint 4,16 g au lieu de 3,66 g chez le cobaye B normal (tableau 11, c). Le rapport : foie/corps — étant augmenté du fait de la richesse du foie en eau et en glycogène, les valeurs des autres constituants en pourcentage du tissu frais s'en trouvent affaiblies, comme chez les deux cobayes qui avaient bien supporté une dose létale moyenne unique d'irradiation totale (chapitre 4, tableau 8).

C) Effets de l'irradiation fractionnée sur les cobayes C.

Bien que les répercussions de la crise terminale sur le foie de ces animaux soient très semblables aux précédents, leur comportement général à l'irradiation par séances espacées est nettement différent de celui des cobayes B.

a) ETAT GÉNÉRAL.

Pendant les quatre ou cinq premières semaines de l'expérience, soit après 400 à 500 r, les cobayes C conservent un appétit normal, tandis que leur poids subit quelques fluctuations autour de la valeur de départ. Il se fait ensuite une sorte de réajustement métabolique : le poids s'accroît en même temps que l'appétit. La ration qui suffisait au cobaye non irradié pour la journée doit être augmentée pour que l'animal conserve de la nourriture dans sa cage pendant un temps équivalent. Le gain de poids se poursuit jusqu'à ce que le cobaye ait reçu une dose totale qui lui soit mortelle, soit 800 r à 1.100 r en 8 à 11 semaines, la dernière dose étant exceptionnellement forte.

Quatre à dix jours après cette dernière séance critique, l'état général s'altère, le poids et l'appétit diminuent de plus en plus et le cobaye meurt environ 4 jours après le début de la crise.

La figure 8 montre l'évolution du poids et de l'appétit d'un lot de deux animaux dont l'un meurt et l'autre survit sans dommage apparent après un nombre égal de séances, soit neuf fois 100 r, représentant la dose létale moyenne.

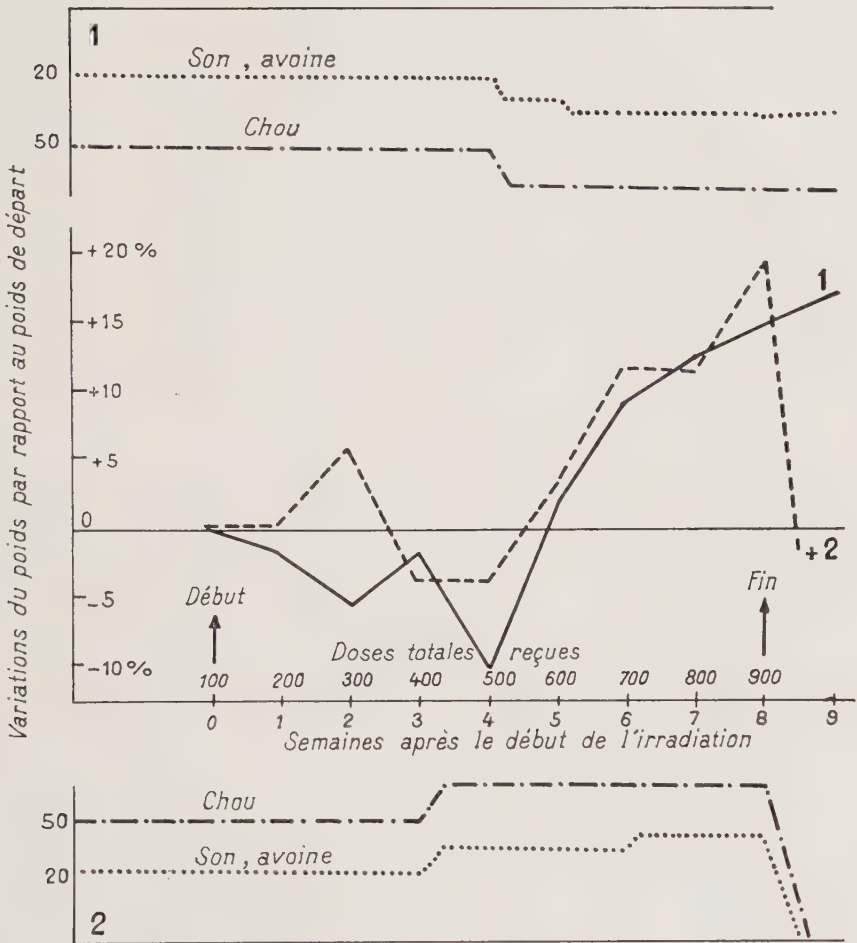


FIGURE 8.

Modifications du poids de 2 cobayes C irradiés en totalité par doses fractionnées de 100 r/semaine.

Le cobaye 1 (trait plein) survit ; le cobaye 2 (trait pointillé) meurt.

En haut : Ration quotidienne (en grammes) ingérée par le cobaye 1.

En bas : Ration quotidienne (en grammes) ingérée par le cobaye 2.

L'accumulation de petites radiolésions irréversibles finit par provoquer un certain degré d'aplasie médullaire, avec anémie concomitante, comme l'avait observé LORENZ et ses collaborateurs (112).

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total		Hématies par mm ³ · 10 ⁶
% frais g	Lipides T. Protéines mg	% frais g	A.C. Totaux Protéines mg	% Ao. Gras T.	A.C. Glycéridiques Protéines mg	% frais mg	P.L. Protéines mg	% frais mg	Chol. T. Protéines mg	
10,4	556	8,35	445	75	334	135	7,25	262	14	2.
8,55	457	6,45	345	68	234	133	7,10	228	12,2	3,3
8,95	550	6,62	407	72	293	121	7,45	247	15,2	1,2
7,13	336	4,6	217	43	94	163	7,7	248	11,7	≥ 5.
5,26	265	2,87	145	21,8	32	147	7,45	230	11,7	≥ 5.
5,57	284	2,89	148	21,8	32,5	147	7,45	203	10,5	4,3 3,7 1,2

Effets d'une irradiation totale fractionnée sur la composition du foie de cobayes C sacrifiés :

- a) En mauvais état général. A comparer avec : b) Témoins sous-alimentés.
d) En bon état apparent. A comparer avec : c) Témoins normalement nourris.

b) MODIFICATIONS CHIMIQUES DU FOIE (tableau 12).

Quatre cobayes ont été sacrifiés en crise aiguë terminale et trois autres en bon état apparent après 8 à 11 séances de 100 r.

1° Cobayes sacrifiés pendant la crise aiguë (tableau 12 a).

Chez le cobaye C normal, nous avons vu au chapitre 4 que l'anorexie partielle produit très rapidement une accumulation de glycérides hépatiques. Aussi, dès que les irradiés de ce lot commençaient à réduire leur nourriture, leur avons-nous adjoint des témoins de poids comparable, recevant une quantité également réduite d'aliments pendant le même laps de temps. Le tableau 12 b montre que cette précaution était indispensable et que la surcharge lipidique du foie des irradiés doit être comparée à celle des témoins d'expérience et non à celle des cobayes normalement nourris (tableau 12 c).

Que les séances soient uniques ou espacées, les effets de l'irradiation totale du corps sur le foie sont toujours de même nature au moment de la phase aiguë, dans le groupe C comme dans le groupe B.

Masse du foie.

La masse du foie varie en sens opposé chez les irradiés et chez leurs témoins. Elle augmente sous l'effet de l'irradiation fractionnée malgré le jeûne partiel, qui provoque d'autre part une diminution du poids des foies témoins.

Les protéines, l'eau et les glycérides participent à l'accroissement de la masse du foie.

Protéines.

La teneur en protéines du foie frais d'animal irradié est inférieure à celle du foie des témoins par suite de leurs différences respectives de masse ; mais le calcul des protéines en fonction du poids corporel montre qu'elles sont en réalité plus abondantes chez les irradiés que chez leurs témoins et même, à une exception près, que chez les cobayes nourris, malgré le jeûne presque total des dernières heures avant le sacrifice. Il y a eu fixation d'azote protéique dans le foie pendant la période d'irradiation.

Comme les séances d'irradiation fractionnée ne freinent pas le gain normal de poids pendant les 8 à 11 semaines de l'expérience, excepté à la période terminale, le poids corporel qui nous a servi pour ce calcul est celui de la dernière semaine avant cette période, et non le vrai poids de départ, qui ne tiendrait pas compte des changements du corps et des organes survenus au cours de l'expérience. L'augmentation des protéines rapportée à ce dernier poids deviendrait alors considérable et ne correspondrait plus à la réalité.

Eau, glycogène, lipides.

De même que dans le groupe B, la rétention d'eau semble augmenter avec la quantité totale de rayonnement reçue. Le foie est très pauvre en glycogène. La surcharge centrolobulaire en glycérides est nettement aggravée par le fractionnement de la dose totale.

Dans le foie de cobaye C irradié, le rapport du phosphore lipidique total aux protéines est voisin de celui d'un animal nourri et inférieur à celui du témoin sous-alimenté. Le même fait s'est déjà rencontré après irradiation totale en une séance, il tient sans doute aux différences de variation des protéines hépatiques, car les quantités absolues du phosphore lipidique total ne sont guère modifiées par l'irradiation à dose léthale en une ou plusieurs séances.

2° *Cobayes sacrifiés en bon état général* (tableau 12 d).

La similitude de composition des foies de ces trois animaux nous a fait réunir les résultats des dosages pour n'en donner que la moyenne, bien que les doses totales reçues s'échelonnent : 800, 900 et 1.100 r.

Ces foies ne se distinguent en rien de ceux de témoins nourris, sinon que le rapport pondéral : foie/corps — est légèrement augmenté.

Les teneurs des principaux composants du tissu frais ne changent pas, ils participent donc tous à l'accroissement de masse du foie dans les mêmes proportions.

Il n'y a pas de fixation exagérée d'eau ; l'absence de toute perturbation du glycogène et des glycérides en dehors de la phase aiguë est confirmée une fois de plus.

c) EXAMEN MORPHOLOGIQUE DES FOIES DE COBAYES C.

Les coupes à la paraffine et à congélation montrent que, dans les foies de cobayes sacrifiés en crise terminale, la surcharge glycéridique, à point de départ centrolobulaire, s'étend presque toujours au lobule entier à l'exception de la zone immédiatement voisine des espaces portes. Elle s'accompagne le plus souvent d'une atteinte marquée des cellules de la région centrolobulaire, où l'on trouve des plages de dégénérescence vacuolaire, de l'œdème cellulaire et des zones nécrosées. Les lésions dégénératives ne se rencontrent pas dans la région des espaces portes. Dans le foie, la surcharge grasseuse et les altérations cellulaires affectent tout le parenchyme en gardant une topographie centrolobulaire.

Chez deux de ces cobayes, on observait pour la première fois un début de cirrhose avec prolifération du tissu des voies biliaires et quelques fibres conjonctives.

Les foies des cobayes irradiés sacrifiés en dehors de la crise aiguë ne présentent aucune modification particulière.

III. — DISCUSSION

A) Foie centrolobulaire de l'irradiation totale.

Nous examinerons ici dans leur ensemble les conséquences sur le foie de l'irradiation du corps en une ou plusieurs séances, car elles présentent la plus grande analogie.

Dans l'un et l'autre cas, les cobayes en expérience appartiennent à deux catégories, B et C, dissemblables entre autres par leur tolérance à la quantité totale de rayonnement X reçu. De plus, le fractionnement de la dose totale fait apparaître entre elles une différence de comportement général au cours de la période d'irradiation fractionnée ainsi qu'une différence dans les facteurs de léthalité à la période terminale. Certains de ceux-ci, telle que l'aplasie médullaire et ses conséquences : anémie, thrombopénie, dépendent de la dose totale reçue et de la durée totale de l'expérience ; ils n'interviendront que dans la mortalité des cobayes C.

Cependant, les modifications hépatiques observées au moment de la phase aiguë du syndrome d'irradiation totale ont exactement le même caractère après l'irradiation léthale en une séance ou en plusieurs séances espacées. Dans le dernier cas, où le rayonnement a été administré de façon moins massive, le caractère aigu des réactions du foie est démontré par la soudaineté de leur apparition. En dehors de la période terminale, l'analyse chimique du foie ne met jamais en évidence autre chose qu'une rétention d'eau. Ceci est d'autant plus vrai que l'irradiation fractionnée permet pour chaque animal une évaluation précise du moment où son organisme cesse de supporter cette épreuve.

Il est donc logique de chercher l'origine des altérations hépatiques de la phase aiguë dans des phénomènes communs à ces diverses séries expérimentales, c'est-à-dire qui soient en rapport avec les effets toxiques généraux du rayonnement sur l'organisme plutôt qu'avec des lésions précises portant sur des organes ou des tissus déterminés. Nous verrons au chapitre suivant que l'action directe du rayonnement X sur le tissu hépatique ne peut les expliquer. Aussi allons-nous examiner quelques effets généraux de l'irradiation totale en une ou plusieurs doses qui seraient susceptibles de modifier la composition du foie de Cobaye en lipides.

1° JEÛNE.

Nous avons montré aux chapitres 4 et 5 que la surcharge lipidique centrolobulaire ne pouvait être réduite à un simple effet du jeûne. Ceci n'exclut pas que le jeûne ou la dénutrition ne contribuent à accélérer le transport des graisses vers le foie d'animal irradié.

2° ANÉMIE.

Il est connu depuis longtemps que l'anémie est un facteur de stéatose pour diverses espèces animales (130), (132), (164). Cependant, elle ne peut être la cause principale de la stéatose des animaux irradiés bien que son apparition soit à peu près contemporaine de l'augmentation des lipides hépatiques, car il n'y a jamais de corrélation entre le degré d'intensité de l'une et de l'autre. Ainsi, nous avons vu dans les pages précédentes qu'il apparaît un foie gras chez les cobayes B (tableau 11 a) en l'absence de toute anémie significative, alors que les cobayes C les plus résistants à l'irradiation fractionnée ont une teneur normale en lipides hépatiques et une anémie appréciable quand on les sacrifie avant la période terminale (tableau 12 d).

3° STRESS DE L'IRRADIATION.

Il y a peu de raisons que le foie gras centrolobulaire de l'irradiation totale soit un symptôme non spécifique de stress, tel qu'on en trouve parfois au cours de la réaction générale d'alarme ou du syndrome d'adaptation, sans en être un des éléments habituels (158). Il a été établi que l'irradiation totale augmente précocement la sécrétion d'ACTH aux dépens des autres hormones hypophysaires (97), (125) ; de nombreux travaux montrent qu'elle provoque une activation des surrénales. Cependant, la surcharge lipidique due à la stimulation de l'axe hypophyse-surrénales (jeûne, injection d'ACTH) a une localisation constamment périlobulaire chez le Cobaye (12), ce que nous avons personnellement vérifié. La phase aiguë, période de plus grande mortalité, correspondrait normalement à la « phase d'épuisement » du syndrome général d'adaptation de SELYE et il est bien connu qu'une déficience fonctionnelle des surrénales ne favorise nullement la stéatose hépatique. D'autre part, nous avons vu au chapitre précédent que la stéatose de l'irradiation totale ne cède pas à la choline, alors que celle-ci empêche la stéatose résultant de l'agression de l'organisme par les agents de stress (107).

Nous ne pouvons encore écarter définitivement la possibilité que le rayonnement X, mode d'agression très particulier, ne produise une forme particulière de foie gras de stress à la phase aiguë du syndrome des rayons, mais l'examen du comportement des cobayes de cette série expérimentale incite à penser que l'irradiation par doses fractionnées provoque une stimulation modérée et prolongée de l'axe hypophyse-surrénales, dont les effets sur l'animal seraient tout autres que les modifications hépatiques de la crise aiguë, comme nous le verrons plus loin.

4° STASE CIRCULATOIRE.

Bien que l'aspect morphologique des coupes histologiques ne permette pas de préjuger de l'origine d'une stéatose, celui du foie de cobaye après irradiation unique ou fractionnée rappelle l'action de deux sortes

de facteurs : anoxie par stase circulatoire d'une part, attaque de la cellule hépatique par agents toxiques d'autre part. L'aspect macroscopique du foie à la période aiguë appuie l'hypothèse d'une congestion diffuse : foies volumineux, gonflés, à lobulation franchement apparente.

Dans les foies de cobayes sacrifiés après une seule séance d'irradiation totale, nous avons vu que les veinules centrolobulaires sont généralement dilatées et les capillaires radiés élargis jusqu'au tiers interne du lobule. On ne rencontre jamais les lésions caractéristiques du foie cardiaque, car la stase est à la fois modérée et récente.

Après irradiation fractionnée, la dilatation des veinules et capillaires centraux est moins fréquente car les cellules de la zone centrale sont très souvent gonflées par l'œdème, ce qui rétrécit les sinus, et crée un empêchement circulatoire d'un autre ordre. Des altérations cellulaires viennent s'ajouter à la surcharge graisseuse : dégénérescence vacuolaire et nécrose des cellules de la zone centrolobulaire. Celles-ci sont les plus mal ravitaillées en oxygène des cellules du parenchyme, de par leur situation anatomique (50), (146) ; donc particulièrement vulnérables aux effets de l'anoxie et des toxiques, qui se traduisent par une surcharge locale en graisses neutres souvent accompagnée de lésions cytoplasmiques.

5° INTOXICATION EXOGÈNE OU ENDOGÈNE.

L'association de stéatose et de lésions cytoplasmiques irréversibles dans la zone centrolobulaire, affectant de manière homogène l'ensemble du parenchyme hépatique, se rencontre dans plusieurs cas d'hépatite toxique, entre autres celles qui résultent de l'action du chloroforme et du tétrachlorure de carbone (50), (51). Il est toutefois inexact de la comparer à l'hépatite phosphorée comme l'a fait ELLINGER (57), car l'action de ce poison, tant aiguë que chronique, se porte électivement sur la périphérie du lobule.

L'action hépatotoxique de l'irradiation totale peut être logiquement rattachée à deux agents principaux : d'une part les bactéries ou les toxines bactériennes provenant de l'infection généralisée ; d'autre part, les molécules anormales résultant de dégradations cellulaires, qui passent dans la circulation générale.

a) Comme l'irradiation totale détruit les moyens naturels de défense de l'organisme contre les infections, une cause importante de mortalité dans le syndrome d'aplasie médullaire est constitué par le passage dans le sang des bactéries intestinales au cours de la 2^e semaine qui suit une dose léthale moyenne (68), (131).

Depuis assez longtemps, ce rôle de la bactériémie et de l'intoxication générale a été reconnu (9), (36).

L'irradiation par séances discontinues ne conduit pas à un amoindrissement aussi marqué de la résistance aux infections que l'irradiation

totale unique (137), bien qu'à la période terminale, le nombre de leucocytes circulants ait fortement diminué (observation personnelle). Toutefois, l'infection bactérienne aiguë du cobaye ne serait pas un agent obligatoire de stéatose centrolobulaire, comme l'ont montré les expériences de SCHEFF et HORNER (153). L'attaque du foie par la toxine du *B. Proteus* se porte électivement sur la périphérie et non sur le centre du lobule hépatique (51), (89) ; ce qui laisse supposer l'intervention d'autres facteurs que les toxines microbiennes dans la localisation des glycérides et dans les lésions cellulaires centrolobulaires.

b) L'hypothèse de la toxicité du sang des animaux irradiés a été maintes fois reprise depuis LINSEY et HELBER (110) ; récemment, un travail d'EDELMANN est venu la soutenir (55), bien que CRONKITE et ses collaborateurs n'aient pu la confirmer (30).

Les substances anormales formées dans l'organisme des mammifères après une ou plusieurs séances d'irradiation totale sont mal déterminées. Leur rôle s'exercerait surtout à la phase initiale du syndrome des rayons, où elles provoqueraient des phénomènes de shock, compensés ensuite par la réaction des surrénales (141).

ELLINGER a supposé que l'histamine ou des substances de la même famille, libérées après l'exposition aux rayons X, seraient la cause du foie gras centrolobulaires (57).

Cependant, des expériences plus récentes ont montré le peu d'efficacité des médicaments antihistaminiques contre l'effet toxique général de l'irradiation (78), (88), auquel la stéatose est associée, ce qui va à l'encontre de cette hypothèse. Du reste, l'intoxication chronique du cobaye normal par des doses fractionnées d'histamine ne produit pas de stéatose homogène centrolobulaire du parenchyme hépatique (48).

Ces travaux infirment les théories qui voulaient ramener le syndrome aigu des rayons à une réaction anaphylactique ou à un choc histaminique. Il n'en reste pas moins que, parmi les fractions protéiques ou lipoprotéiques anormales en circulation, certaines peuvent avoir une action nocive sur la cellule hépatique. Le manque d'informations sur leur nature et leur rôle physiologique ou pathologique nous réduit encore une fois aux suppositions. Quel que soit le (ou les) facteurs toxiques en jeu, les conséquences d'une dose unique de rayonnement sur le parenchyme hépatique sont moins graves que celles de la même dose administrée en plusieurs fractions. Cette comparaison se fait avec la plus grande exactitude chez les cobayes C, du fait que leur pourcentage de mortalité est sensiblement identique après 800 r d'irradiation totale unique ou après 8 séances espacées d'une semaine.

Après une seule séance de 800 r, la dégénérescence vacuolaire se rencontre rarement, il n'existe de nécrose centrolobulaire étendue qu'à la période agonique, alors que, dès le début de la crise aiguë de l'irra-

diation fractionnée, la dégénérescence vacuolaire et la nécrose accompagnent la stéatose. La réaction fibreuse observée parfois est aussi l'indice d'une attente plus complète du foie, qui a eu le temps d'évoluer puisque la durée totale de l'irradiation représente une longue période. L'influence de la durée totale de l'expérience sur les altérations hépatiques ressort implicitement des travaux de MARUYAMA (123) et de CHEVALIER (34). Il est permis d'imaginer qu'un travail de détoxication répété après chaque séance finisse par troubler le fonctionnement normal de la cellule hépatique, particulièrement dans la zone centrolobulaire, plus sensible aux agents toxiques. Au moment de la phase aiguë, dont les causes précises sont inconnues, un ensemble de conditions défavorables à la cellule viendraient s'ajouter secondairement aux effets de cette première série d'aggressions : stase circulatoire dans le foie, anémie, jeûne partiel et peut-être infection bactérienne terminale. Il en résulterait deux sortes d'altérations affectant électivement la zone centrolobulaire : d'une part, une mobilisation des lipides de réserve, qui viendraient s'accumuler, selon le mécanisme proposé par DIXON (50), dans les cellules où le métabolisme lipidique a été lésé par l'anoxie et (ou) par un poison cellulaire, d'autre part, des lésions cytoplasmiques irréversibles.

B) Effet général des irradiations fractionnées sur l'organisme du cobaye.

Les expositions répétées aux rayons X ont des effets dissemblables sur l'état général de nos cobayes selon la composition de leur nourriture. Les résultats obtenus sur ce point sont trop incomplets et concernent un trop petit nombre d'animaux pour avoir d'autre portée que celle d'une indication ; nous avons tenu à les exposer brièvement, car ils pourraient servir de point de départ dans l'étude, encore à faire, des modifications endocriniennes consécutives à une irradiation totale fractionnée.

1° COBAYES NOURRIS A LA BETTERAVE (figure 7).

Quel que soit le degré de résistance individuelle de ces cobayes à l'irradiation fractionnée, leur exposition répétée aux rayons provoque une diminution de l'appétit dès la 3^e séance, soit après 300 r de rayons X. Les animaux les plus sensibles amorcent ensuite une chute de poids lente et progressive, tandis que les plus résistants augmentent leur poids d'environ 10 % en trois semaines, malgré la réduction spontanée de leur ration journalière à un niveau juste suffisant à maintenir constant le poids d'un cobaye non irradié.

Ce phénomène peut indiquer une diminution du métabolisme basal. Cette supposition est probablement inexacte, car les changements de cette valeur après irradiation totale vont dans le sens d'une augmentation (94), pour autant qu'ils existent (161).

COMSA a observé par ailleurs une stimulation durable de l'activité thyroïdienne chez le cobaye irradié en totalité (42).

Une autre interprétation tout aussi valable se présente à l'esprit, selon laquelle on observerait une diminution du catabolisme protéique du foie, par suite d'une stimulation de l'hypophyse antérieure en réaction aux irradiations répétées. On sait que l'irradiation totale en une seule dose modifie au moins passagèrement l'activité hypophysaire dans le sens d'une hypersécrétion d'ACTH (97), (125). Ceci créerait chez les cobayes irradiés une situation analogue à celle qu'avait provoqué YOUNG, en administrant un extrait total d'hypophyse antérieure à des rats et à des chiens maintenus à une ration alimentaire réduite (179). Dans notre cas, la sous-alimentation spontanée des cobayes B aurait une cause indépendante de la réaction hypophysaire ; par exemple, les effets du rayonnement sur le tractus gastro-intestinal.

Nos deux cobayes B sacrifiés en bon état apparent montrent une augmentation de poids corporel et une légère augmentation de la masse du foie, due en partie à un gain de protéines. Malgré leur ration alimentaire réduite, le rapport : protéines/poids du corps — garde une valeur normale. Par ailleurs, les réserves en glycogène du foie sont abondantes. L'augmentation du poids corporel, la rétention d'azote protéique par le foie d'un animal à nourriture réduite, la richesse en glycogène et les teneurs normales en graisses de cet organe avaient été observées par YOUNG chez ses animaux traités (179).

Nous avons suivi la glycémie de 4 cobayes irradiés, les valeurs trouvées restaient dans les limites normales ($100 \text{ mg} \pm 20 \%$), tant que l'état de l'animal était satisfaisant. Elles s'élèvent jusqu'à $130\text{-}150 \text{ mg} \%$ dans la période qui précède immédiatement la crise aiguë.

Le chien adulte traité par YOUNG devenait parfois hyperglycémique mais pas le chien en croissance ni le rat adulte.

2° COBAYES NOURRIS AU CHOU (figure 8).

Ces cobayes, plus résistants que les précédents, ont un comportement différent à l'irradiation. Il n'y a pas chez eux d'adaptation à une alimentation réduite ; car leur appétit augmente ainsi que leur poids après trois à quatre séances de rayonnement comme s'il y avait une stimulation générale de l'organisme. Ceci rappelle les observations de LORENZ et ses collaborateurs (112) sur des groupes de souris et de cobayes irradiés à très petites doses journalières dans des conditions entièrement différentes des nôtres. Après avoir reçu une certaine dose totale de rayonnement gamma, ces animaux atteignaient et conservaient un poids supérieur à celui de témoins du même âge aussi longtemps que l'effet toxique de l'irradiation ne se manifestait pas. Aucune interprétation de ce phénomène n'a été proposée par les auteurs.

L'accroissement du poids des cobayes C va de pair avec celui de la masse du foie et des protéines hépatiques. Malgré l'augmentation du foie, la concentration du tissu frais en protéines demeure normale, tandis que le rapport : protéines/poids corporel — devient supérieur à la valeur témoin.

Indépendamment de tout autre facteur différentiel entre les cobayes B et C, l'augmentation des protéines est donc plus marquante dans le lot C, où les animaux ont une alimentation abondante et où la durée totale de l'expérience est plus longue de 4 à 5 semaines que dans le lot B.

D'autre part, la glycémie de nos cobayes C, pendant cette période et jusqu'à la période terminale, reste constamment à la limite inférieure des valeurs normales.

Tous ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse d'une stimulation hypophysaire. Il a été démontré par différents auteurs (13), (150), que de faibles doses d'extrait antéhypophysaire produisaient une activation de la sécrétion d'insuline.

Plus récemment, HAUSBERGER et RAMSAY par injections répétées de petites doses de cortisone au cobaye normal ont obtenu une augmentation du poids et de l'appétit, sans hyperglycémie si la dose journalière était assez faible. En même temps, ils constataient histologiquement une hyperplasie et une hypertrophie des cellules β des îlots de LANGERHANS (81). Chez les cobayes C, une augmentation de la sécrétion d'insuline secondaire à l'activation des surrénales expliquerait les valeurs basses de la glycémie, l'appétit accru des animaux et l'augmentation de leurs protéines hépatiques. Dans la série B, au contraire, il n'y a aucune présomption d'hyperinsulémie ; la réaction surrénales-pancréas serait freinée en quelque manière.

Au moment de la crise terminale, nous avons vu que toutes les différences entre ces premières réactions de l'organisme au rayonnement vont disparaître pour laisser place à des symptômes aigus, semblables en apparence, qui affecteront la composition du foie de manière analogue dans les deux catégories de cobayes.

La vérification de l'essai d'interprétation proposée pour le comportement des cobayes à l'irradiation fractionnée dépasserait le cadre et les techniques de ce travail. Elle présenterait cependant son intérêt en contribuant à une meilleure compréhension des effets généraux sur l'organisme d'une irradiation discontinue par une dose non mortelle.

CHAPITRE VII

Irradiation locale de la région hépatique

Les résultats précédents tendent à montrer que les réactions aiguës du foie à une dose léthale en irradiation totale ne sont pas la conséquence directe d'une action spécifique du rayonnement sur le tissu hépatique. Pour vérifier ce point essentiel, nous allons maintenant examiner si une irradiation localisée au foie est suivie de remaniements de composition analogues à ceux qu'apporte l'irradiation totale.

I. — EFFETS D'UNE IRRADIATION LOCALE

Tous les travaux déjà cités au chapitre premier relatifs à l'irradiation en une seule dose de la région hépatique sont unanimes à démontrer qu'elle est très bien tolérée par les animaux. Pour que la mort survienne, il faut des doses considérables, voisines de 100.000 r, qui détruisent le tissu hépatique (5). Nous ne mentionnerons pas ici les expériences où le foie a été extériorisé préalablement à l'irradiation, car les conditions expérimentales : animaux irradiés sous anesthésie, choc opératoire surajouté à l'effet des rayons, etc., sont trop différentes des nôtres pour permettre une comparaison des résultats.

A) Technique d'irradiation.

Huit cobayes, tous nourris au chou, ont servi à cette expérience. Ils ont reçu des doses uniques de 800, 1.600 et 2.400 r, localisées en un champ de $2,5 \times 4,5$ cm² sur la région hépatique, soit une à trois fois la valeur de la dose léthale moyenne en irradiation totale. Au tube de rayons X est adapté un localisateur ; une protection supplémentaire en plomb de 2 mm d'épaisseur recouvre le corps du cobaye, à l'exception d'une fenêtre qui détermine les dimensions exactes du champ, découpée

TABLEAU 13

Dose de Rayons et Jour	Nombre d'Animaux	Perte de Poids corporel	P.F. P.C.	Protéines % frais g	E A U		Glycoène % frais g
					% frais g	$\frac{\text{Eau}}{\text{Protéines}}$ g	
800 r 11 ^e j T	1	6 %	3,18	22	69,2	3,14	2,9
	1	0	3,56	19,4	70,7	3,66	4,1
1600 r 14 ^e j T	3	0	3,38	19,5	71,3	3,66	2,9
	3	0	2,98	19,8	70,6	3,57	3,8
2400 r 14 ^e j T	4	0	2,94	19,4	70,3	3,62	4,13
	4	0	2,95	20,5	69,9	3,46	2,96

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total	
% frais	Lipides T. Protéines mg	% frais	A.C. Totaux Protéines mg	% Ac. Gras T.	A.C. Glycérides Protéines mg	% frais	P.L. Protéines mg	% frais	Chol. T. Protéines mg
5,17	235	2,72	124	25	31	133	6,1	205	10,9
5	257	2,68	138	22,6	31,2	132	6,9	230	10,6
5,25	269	2,82	144	26	37	138	7,1	260	13,3
5,15	260	2,80	141	22,5	31,8	147	7,4	220	11,1
5,24	270	2,80	145	19,4	28	149	7,7	220	11,3
5,65	276	3,10	151	19,3	29	161	7,9	213	10,4

Composition du foie 11 et 14 jours après une irradiation localisée à la région hépatique.

au niveau du foie. Chaque animal est irradié séparément, attaché sur le dos à une planchette de bois. Les caractéristiques de l'appareil générateur de rayons X ont été données au chapitre 2. La distance au foyer est de 44 cm et le débit de 56 à 58 r/min mesurés au niveau de la paroi abdominale.

Les témoins étaient attachés à la planchette pendant un temps équivalent.

B) Résultats (tableau 13).

Le Cobaye, comme les autres animaux de laboratoire, supporte parfaitement de fortes doses limitées au foie. Ce mode d'irradiation ne déclenche pas de syndrome aigu des rayons (144). L'animal ne manifeste ni anémie, ni anorexie, ni perte de poids. Le tableau 13 montre l'identité de composition du foie chez les irradiés et leurs témoins dans la 2^e semaine qui suit une irradiation à chacune des trois doses.

Le glycogène est abondant, il n'y a pas de modification des protéines ni d'accumulation de glycérides, les variations de la teneur en eau du tissu frais et du rapport de l'eau aux protéines restent dans les limites des valeurs trouvées chez les témoins : la rétention d'eau consécutive à l'irradiation de tout le corps ne se produit pas non plus.

L'exposition aux rayons de la région hépatique du Cobaye ne suffit donc pas à provoquer les modifications biochimiques qui caractérisent la réaction aiguë du foie à une irradiation X totale par une dose léthale moyenne.

Cependant, il est peut-être indispensable que le tissu hépatique ait d'abord été lésé en quelque manière par le rayonnement pour qu'ensuite certains troubles fonctionnels viennent secondairement modifier les proportions de ses constituants.

II. — EFFETS DE LA PROTECTION DU FOIE

Ce dernier point a été vérifié en irradiant des cobayes en totalité, à l'exception de la région hépatique, protégée par un écran de plomb de mêmes dimensions que la fenêtre utilisée précédemment. Il a été amplement démontré (65), (93) que la protection partielle d'un ou plusieurs territoires de l'organisme exerce une action favorable sur la survie, surtout lorsqu'il comprend un fragment d'os à moelle rouge fonctionnelle (119), (120) et un fragment d'intestin grêle (168). Avec notre écran, nous protégeons une partie du gril costal, une surrénale et peut-être un fragment de duodénum en plus du foie. Nous n'avons pas l'intention d'étudier l'influence de la protection par écran de plomb sur la survie

du Cobaye, mais d'obtenir des animaux qui présentent la phase aiguë du syndrome des rayons sans que leur foie ait été irradié. Ainsi, ces conditions expérimentales préciseront si les modifications hépatiques contemporaines de la crise aiguë sont supprimées en totalité ou en partie quand le foie n'a pas été directement irradié, ou si, au contraire, le foie réagit de la même manière, qu'il ait ou non subi l'action directe des rayons X.

A) Technique d'irradiation.

Pour s'assurer du parallélisme des réactions du foie de Cobaye aux deux niveaux des dosages léthales moyennes, l'expérience de protection partielle a été faite sur les deux catégories de cobayes, B et C.

L'écran de plomb, cousu dans une enveloppe de cuir, est maintenu sur la région hépatique du cobaye par un ruban de caoutchouc. Chaque animal, attaché sur une planchette comme précédemment, reçoit une dose 50 % léthale sur le reste du corps, soit 375 ou 800 r selon sa catégorie. Cinq cobayes B et six cobayes C ont été irradiés de cette façon. La distance au foyer est de 80 cm et le débit moyen de 33 r/min. Comme aux chapitres précédents, tout animal irradié est doublé d'un témoin d'expérience.

B) Résultats.

Malgré le petit nombre d'animaux mis en expérience, il est évident que la protection de la région hépatique réduit la mortalité des cobayes B et C. Pour un total de 11 animaux irradiés dans les deux catégories, nous avons obtenu deux morts au 9^e jour (non prélevés) et seulement 3 cas de maladie aiguë des rayons au cours de la deuxième semaine. Après une irradiation totale, tous les animaux auraient souffert de la maladie aiguë et 4 à 6 d'entre eux seraient morts.

Le *tableau 14* donne dans chaque catégorie les valeurs individuelles obtenues pour les foies des trois cobayes sacrifiés en crise aiguë ainsi que la composition moyenne des foies de ceux qui ont bien toléré les mêmes doses de rayonnement. Le foie d'un cobaye C de ce dernier lot renfermait une proportion anormalement élevée d'eau, aussi les résultats de cette analyse ont-ils été donnés à part.

a) ANIMAUX MALADES.

Ce lot comprend deux cobayes C et un cobaye B. Nous y retrouvons à chaque niveau de dose léthale moyenne l'augmentation du rapport : foie/corps, ainsi que les modifications de l'eau, des glycérides et du glycogène qui résultent d'une irradiation totale. De même, les protéines ne subissent pas de variations importantes et sont plus élevées dans le foie d'irradié au 14^e jour.

TABLEAU 14

Dose et Jour après Irradiation	Nombre d'Animaux	Perte de Poids	P.F. P.C.	Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
				% frais g	Protéines 100 g poids départ mg	% frais g	Eau Protéines g	
I) Série B. 375 r								
(a) Crise aiguë								
14 ^e j	1	17 %	3,58	18,1	560	75,1	4	0,005
T	1	7 %	2,80	19,4	520	73,7	3,7	0,710
(b) Pas de crise aiguë								
14 ^e j	3	13 %	3,23	19,4	553	71,6	3,7	3,28
T	3	6 %	3,28	19,1	562	71,1	3,7	3,10
II) Série C. 800 r								
(a) Crise aiguë								
11 ^e j	2	18 %	3,32	18,7	510	73,5	3,94	0,044
T	2	8 %	2,67	22	550	70,8	3,21	0,116
(b) Pas de crise aiguë								
11 ^e j	2	11 %	3,50	19,6	560	71	3,63	3,7
T	2	0	3,16	19,15	550	71	3,70	4,1
14 ^e j	1	6 %	3,48	18,1	640	71,3	3,94	5,1
T	1	0	3,02	19,4	610	70,5	3,62	4,15

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total		Hématies par mm ³ • 10 ⁶
% frais	L.T. Protéines mg	% frais	A.G. Totaux Protéines mg	% Ac. Gras T.	A.G. Glycérides Protéines mg	% frais	P.L. Protéines mg	% frais	Chol. T. Protéines mg	
g		g						mg		
5,35	285	3,40	181	37,2	67,5	139	7,3	248	13,7	3,2
5,10	258	2,95	151	27,6	41,6	139	7,0	250	12,9	≥ 5
5,15	266	2,94	151	24	36,3	144	7,45	246	12,7	2,3 - 3,7 et 4
5,40	284	3.	157	25	39,2	145	7,60	253	13,2	≥ 5
7.	374	4,92	272	55	150	137	7,4	274	14,6	3,4 et 1,8
6,2	279	3,82	173	37,5	65	155	7,1	270	12,3	≥ 5
4,9	249	2,61	132	20,7	27,4	136	6,9	230	11,7	3,8 et 4,1
4,8	250	2,52	132	19	25	134	7.	240	12,5	5
4,8	255	2,60	139	22	30,6	135	7,2	220	12,1	2,1
5,25	270	2,66	137	16	22	146	7,5	210	10,8	≥ 5

Irradiation de tout le corps à l'exception de la région hépatique.
Effets sur la composition du foie de cobayes B et C.

Si l'augmentation des acides gras glycéridiques est indéniable dans les deux catégories, celle des lipides totaux ne se manifeste nettement que dans les foies C (tableau 14, séries B, a et C a).

b) LES ANIMAUX QUI ONT ÉCHAPPÉ A LA CRISE AIGUË gardent un foie de composition normale en tous points, à l'exception de celui du cobaye C sacrifié au 14^e jour (valeur individuelle) où le rapport : eau/protéines — est aussi fort que dans le foie d'un animal en crise aiguë et le rapport : protéines/poids corporel de départ — légèrement plus élevé que celui du témoin. Ces modifications sont identiques à celles déjà observées chez les cobayes qui avaient bien toléré une irradiation totale (chapitre 4, tableau 8).

La rétention d'eau est donc le premier effet décelable d'une irradiation générale sur la composition du foie, effet certainement indirect puisque la protection locale du foie ne l'empêche pas et qu'une irradiation locale de la région hépatique à dose trois fois plus forte est incapable de la faire apparaître.

Chez tous les cobayes C, atteints ou non de la maladie aiguë des rayons, le rapport de la masse du foie au poids corporel à la mort est plus élevé que chez leurs témoins. La perte du poids corporel après irradiation ne contribue à cette augmentation que pour une part, car la masse du foie d'irradié est toujours un peu plus forte que celle du témoin. L'augmentation du poids du foie après irradiation du corps, signalée chez plusieurs espèces animales (118), (167), semble donc être un phénomène général.

EN RESUME, de même qu'une forte irradiation localisée au foie in situ n'a aucun effet décelable (du moins par nos techniques d'examen) sur la composition du foie, de même n'est-il pas davantage nécessaire que le foie se trouve dans le champ d'irradiation pour que se manifestent les changements apportés par l'irradiation du reste du corps aux proportions des constituants au tissu hépatique.

Par conséquent, les modifications de la composition du foie qui résultent d'une irradiation totale ou d'une irradiation de tout le corps moins le foie sont des réactions secondaires à des perturbations produites par le rayonnement X en d'autres points de l'organisme. Les modifications des teneurs en glycérides et en glycogène, plus particulièrement, ne doivent pas être rapportées à des lésions biochimiques directes de la cellule hépatique.

CHAPITRE VIII

Irradiation locale de la tête. Comparaison avec une Irradiation totale par la même dose

I. — GENERALITES

Les types qui viennent d'être étudiés de maladie aiguë des rayons et de mort par irradiation totale appartiennent au domaine des doses léthales moyennes du syndrome d'aplasie médullaire. Il nous a paru intéressant de comparer les modifications hépatiques qui lui sont associées avec les éventuelles répercussions sur le foie d'une irradiation bien localisée, telle que la majeure partie de l'organisme, foie compris, échappe à l'effet direct du rayonnement. Les risques de bactériémie et de toxémie seront ainsi réduits au minimum et si, dans ces conditions, nous retrouvons un foie gras centrolobulaire au moment de la phase aiguë, la tentative d'interprétation de ce phénomène par toxémie généralisée et (ou) stase hépatique semblerait mal fondée. Il ne s'agirait plus que d'un effet des rayons sur le foie aussi peu spécifique que les modifications de la rate, des surrénales et du thymus, provoquées par toute irradiation générale ou locale qui affecte sérieusement l'état général de l'animal (23). Il est donc indispensable, pour cette étude, de choisir un mode d'irradiation locale qui déclenche un syndrome aigu.

L'irradiation localisée à la tête par des doses supérieures à 1.000 r remplit ces conditions. Elle cause la mort de tout ou partie des animaux après un ensemble de troubles constituant le « Syndrome oral » (143). Au-dessus d'un seuil correspondant à la dose 100 % léthale, le temps de survie est indépendant de la quantité de rayonnement administrée dans un intervalle de plusieurs milliers de r. Le temps de survie est constant pour chaque espèce et varie selon les cas de 7 à 10 jours (124), (143), (145).

Chez la Souris, il n'est pas nécessaire d'irradier la totalité de la tête ; l'irradiation d'un champ de 5 mm de largeur sur la région pharyngée et hypophysaire (145), ou encore de la lèvre inférieure et de la langue (143), suffisent à provoquer ce type de mort.

A) Doses léthales.

Les doses seuil du syndrome oral n'ont été fixées avec exactitude que chez la Souris, où elles varient avec la lignée (148). La limite inférieure des doses 100 % léthales est d'environ 2.000 r pour le Rat et la Souris (124), (145), (52). La limite supérieure se place entre 12.000 et 15.000 r, après quoi la mort survient rapidement, avec prédominance de troubles nerveux.

Pour le Cobaye, la limite supérieure ne dépasse pas 6.000 r (24) ; nous ne possédions aucune donnée sur la dose-seuil inférieure, qu'il nous a fallu déterminer.

B) Matériel et techniques.

Tous les cobayes de cette série expérimentale ont été nourris au chou. Il n'y a plus de raison de répéter les irradiations sur deux catégories d'animaux nourris différemment ; des variations de quelques centaines de r dans leur radiosensibilité générale ne peuvent avoir le moindre intérêt pour une réaction 100 % léthale, indépendante de la quantité de rayonnement reçu dans des limites aussi larges.

Comme dans les séries précédentes, un témoin a été adjoint à chaque irradié. Pendant l'exposition aux rayons, les cobayes, placés sur le dos, étaient attachés par les quatre membres à une planchette, le corps immobilisé par une bande de tissu élastique et protégé jusqu'à l'attache de la tête par une plaque de plomb de 2 mm d'épaisseur. Un champ limité à la tête était déterminé au localisateur. Deux cobayes ont été irradiés à 1.000 r, quatre à 1.250 r et treize à 1.500 r.

Les facteurs d'irradiation sont : 180 Kv, 10 mA, filtre 0, 5 Cu et 2 mm Al ; distance moyenne au foyer 44,5 cm ; débit 56-58 r/min.

II. — IRRADIATION DE LA TETE

A) Doses subléthales.

Les doses de 1.000 et de 1.250 r ont été parfaitement tolérées par six cobayes au total, à l'exception d'un animal qui a fortement réduit sa nourriture de 6° au 9° jour. La mortalité est nulle. Le seul effet apparent de ces doses sur l'état général consiste en une perte de poids d'environ 3 % pendant la première semaine.

TABLEAU 15

Dose de Rayons	Nombre d'Animaux	Perte de Poids % poids départ	P. F. P. C.	Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
				% frais g	% pds départ mg	% frais g	$\frac{\text{Eau}}{\text{Protéines}}$ g	
1250 r								
Irradiés	4	0	$3,34 \pm 0,18$	$19,16 \pm 1,3$	630 ± 30	$71,04 \pm 0,9$	$3,77 \pm 0,3$	3,75
Témoins	4	0	$3,23 \pm 0,2$	$19,35 \pm 0,6$	616 ± 17	$69,8 \pm 0,3$	$3,61 \pm 0,13$	4,73

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques % A.G.T.		P. Lipidique % frais mg		Cholestérol Total % frais mg	
% frais g	$\frac{\text{L.T.}}{\text{Protéines}}$ mg	% frais g	$\frac{\text{A.G. Totaux}}{\text{Protéines}}$ mg	% A.G.T.	$\frac{\text{A.C. Glycérides}}{\text{Protéines}}$ mg	% frais mg	$\frac{\text{P.L.}}{\text{Protéines}}$ mg	% frais mg	$\frac{\text{Chol. T.}}{\text{Protéines}}$ mg
$5,45 \pm 0,3$	285 ± 13	$2,97 \pm 0,1$	159 ± 9	19,7	31,4	153 ± 7	$8,25 \pm 1,6$	200 ± 10	$10,6 \pm 0,06$
$5,28 \pm 0,1$	288 ± 16	$2,93 \pm 0,04$	152 ± 9	19,9	30,3	153 ± 4	$7,7 \pm 0,03$	$219 \pm 3,9$	$11,3 \pm 0,04$

Irradiation de la tête à dose subléthale. Composition du foie.
Valeurs moyennes $\pm$ Erreur Standard.

COMPOSITION DU FOIE (tableau 15).

Le foie de quatre cobayes irradiés à 1.250 r et ceux de leurs témoins ont été prélevés au début de la 2^e semaine pour analyse. Aucune différence significative n'existe entre les deux groupes, sinon une faible augmentation du rapport : Phosphore lipidique total/protéines, chez les irradiés. Ni le stockage du glycogène ni la teneur en lipides totaux ne sont modifiés ; ce dernier point est confirmé par l'examen des coupes à congélation.

B) Doses léthales.

La dose de 1.500 r fait mourir les animaux autour du 9^e jour. Quatre cobayes sont morts spontanément entre le 8^e et le 10^e jour, leur foie n'a pas été prélevé. Quatre autres ont été sacrifiés au début du 5^e jour pour examen des coupes du foie, enfin les cinq autres ont été sacrifiés au 7^e jour en mauvais état général.

Le début de la crise aiguë est brutal ; il se caractérise par une chute de poids et une anorexie accusées. Des sécrétions nasales et buccales plus ou moins abondantes salissent les poils du museau et parfois du cou ; il existe probablement des lésions de l'œsophage. Les muqueuses oculaires ne paraissent pas affectées. La crise commence au 5^e ou 6^e jour, les cobayes sont donc sacrifiés moins de 48 heures après les premiers symptômes.

A l'autopsie, on n'observe jamais de syndrome purpurique ; ni la cavité buccale ni la langue ne portent d'ulcérations visibles, les poumons sont presque toujours fortement congestionnés, l'intestin ne montre pas de signes apparents de déshydratation comme chez la Souris (124).

Le foie est pâle, non gonflé, à surface lisse, avec parfois de petites taches claires.

1^o COMPOSITION DU FOIE AU 7^e JOUR (tableau 16).

La masse du foie subit une augmentation bien moindre (7 %) qu'après une irradiation totale (15 à 20 %). L'amaigrissement rapide de la crise aiguë accentue la différence entre les rapports : poids du foie/poids du corps de l'irradié et de son témoin. Les proportions des composants du foie sont entièrement différentes de celles du foie gras de l'irradiation totale.

Protéines.

Sous la double influence de la sous-alimentation et de l'irradiation de la tête, le foie d'irradié perd davantage de protéines que celui du témoin, où les modifications apportées par le jeûne presque total équivalent aux effets d'un jeûne complet de 24 heures (chapitre 3, tableau 4).

TABLEAU 16

Dose de Rayons	Nombre d'Animaux	Perte de Poids % poids départ	P. F.		Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
			P. C.		% frais g	% pds départ mg	% frais g	$\frac{\text{Eau}}{\text{Protéines}}$ g	
1500 r									
Irradiés	5	21,8	$3,25 \pm 0,1$		$18,35 \pm 0,4$	464 ± 80	$63,6 \pm 1,6$	3,44	0,800
Témoins	5	10	$2,74 \pm 0,07$		$21 \pm 0,2$	520 ± 11	$69,9 \pm 0,5$	3,26	0,380

Lipides Totaux	Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total	
% frais g	% frais g	$\frac{\text{A.G. Totaux}}{\text{Protéines}}$ mg	% A.C.T.	$\frac{\text{A.G. Glycérides}}{\text{Protéines}}$ mg	% frais mg	$\frac{\text{P.L.}}{\text{Protéines}}$ mg	% frais mg	$\frac{\text{Chol. T.}}{\text{Protéines}}$ mg
$16,54 \pm 2,2$	$13,57 \pm 2,2$	752 ± 150	82	626	147 ± 7	$8,1 \pm 0,5$	265 ± 14	$14 \pm 0,5$
$7,90 \pm 0,5$	$5,44 \pm 0,4$	258 ± 25	50	120	$163 \pm 1,6$	$7,76 \pm 0,1$	259 ± 9	$12,4 \pm 0,1$

Irradiation de la tête à dose létale (1.500 r). Composition du foie pendant le syndrome oral aigu.
Valeurs moyennes $\pm$ Erreur Standard.

Glycogène.

La glyconéogénèse est légèrement stimulée chez l'irradié, dont le foie contient toujours les plus fortes quantités de glycogène.

Eau.

La teneur en eau du tissu frais est inférieure à celle du témoin, mais le rapport eau/protéines reste dans des limites normales. Cette observation, jointe à l'aspect macroscopique de l'intestin, montre que l'irradiation de la tête ne conduit pas à une déshydratation générale de l'organisme du Cobaye, du moins jusqu'au 7^e jour (124).

Lipides.

La concentration en phosphore lipidique total du foie frais est inférieure à celle du témoin, mais la diminution des protéines est proportionnellement plus forte, car le rapport P. lipidique total/protéines est supérieur à celui du témoin. L'augmentation de la masse du foie, responsable du fléchissement des teneurs pour cent grammes de tissu frais, est uniquement due à une accumulation de lipides beaucoup plus considérable que celles obtenues jusqu'ici après irradiation totale. La faible augmentation du cholestérol total au-dessus de la valeur moyenne trouvée chez les témoins est pratiquement inexistante en regard de celle des acides gras totaux. Par conséquent, la surcharge lipidique, tout comme celles du jeûne et de l'irradiation totale, est constituée de glycérides, dont la proportion par gramme de protéines totales devient en moyenne vingt fois supérieure à celle du foie de cobaye normal et nourri (tableau 15, témoins).

La *figure 9*, établie comme les figures 4 et 5 du chapitre IV, met en parallèle les compositions moyennes des foies de cobayes irradiés et témoins en donnant une représentation arbitraire des quantités absolues de chacune des principaux constituants : eau, protéines, lipides totaux, glycogène. Pendant que les lipides augmentent considérablement, les quantités totales d'eau et de protéines diminuent, si bien que l'accroissement pondéral des lipides est supérieur à celui de la masse du foie.

2° EXAMEN MORPHOLOGIQUE.

De même que sa composition chimique, l'aspect morphologique du foie de cobaye pendant le syndrome oral est entièrement différent de celui du syndrome aigu de l'irradiation totale. Les coupes à la congélation montrent que l'infiltration glycéridique, généralisée à tout le parenchyme, s'étend généralement à la totalité du lobule, à l'exception des quelques cellules au voisinage immédiat des espaces portes. Elle montre une localisation périphérique préférentielle : dans cette région, la graisse extrêmement abondante est distribuée en très grosses vacuoles. La densité en graisses est nettement inférieure dans la zone centrale, où les inclusions graisseuses sont en gouttelettes plus fines, plus ou moins clairsemées dans les cellules selon l'importance de la surcharge.

Les différences de composition entre les foies gras aigus de l'irradiation du corps en une dose et de l'irradiation de la tête se résument comme suit (tableau 17) :

3° COMPOSITION DU FOIE AU 5^e JOUR.

Nous avons contrôlé rapidement sur 4 cobayes si l'infiltration graisseuse accompagnait la crise aiguë, comme celle de l'irradiation totale, ou si elle était plus précoce.

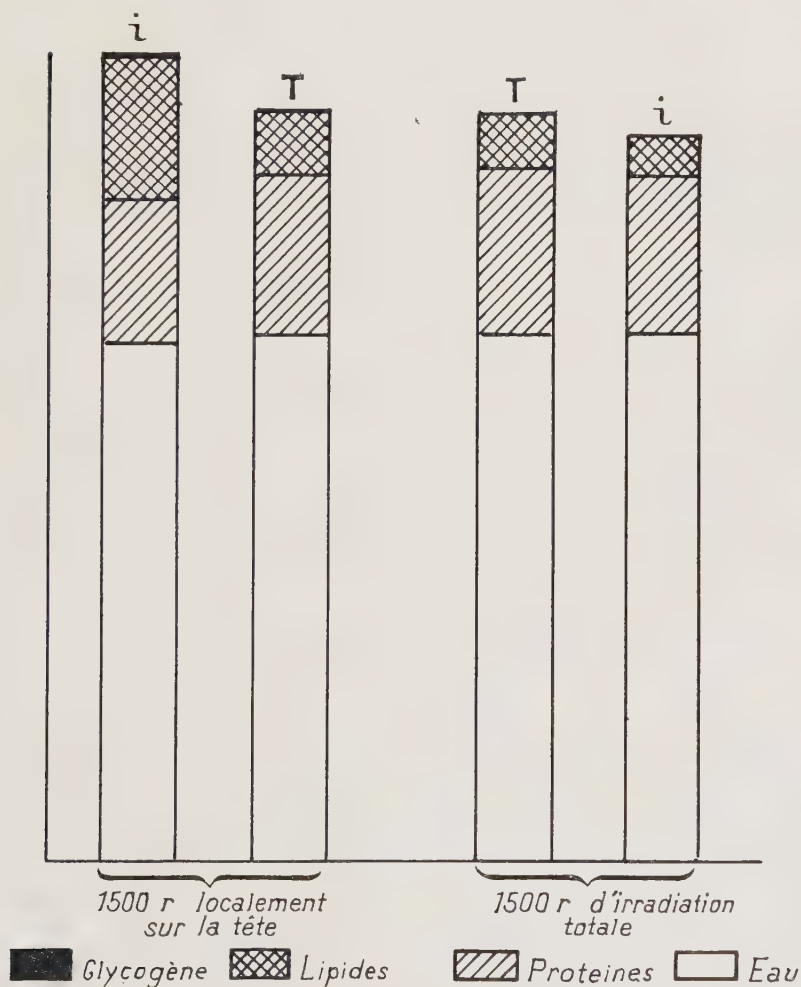


FIGURE 9.

Modifications de la masse du foie et des proportions de ses 4 principaux constituants après une irradiation locale de la tête à 1.500 r et après irradiation totale du corps à la même dose.

TABLEAU 17

Mode d'irradiation	Augmentation du foie	TENEURS			
		En eau	En protéines	En glyco-gène	En lipides totaux
Tête à 1.500 r	7 %	Inf ^{re} à T	Inf ^{re} à T	Sup ^{re} à T	> 12 %. Grosses inclusions périlobulaires
Corps à 800 r	25 %	Sup ^{re} à T	Sup ^{re} à T	Inf ^{re} à T	< 10 %. Fines inclusions centrolobulaires

a) *Cobayes nourris*. Deux cobayes irradiés à 1.500 r sur la tête ont été sacrifiés au début du 5^e jour, l'un en excellent état général et alimentaire, l'autre présentant également un aspect général normal, commençait à réduire légèrement sa nourriture. Sur coupes à congélation, le premier foie ne renfermait pas d'inclusions glycérifiques ; le deuxième montrait une ébauche de surcharge grasseuse à la périphérie du lobule, n'intéressant que peu de cellules. Aucune zone de nécrose n'est visible.

b) *Cobayes sous-alimentés*. Comme le jeûne, partiel ou total, est un important agent de mobilisation des lipides vers le foie, deux cobayes irradiés ont été sacrifiés au 5^e jour après avoir reçu, depuis le moment de leur irradiation, la quantité moyenne de nourriture consommée pendant les 5 derniers jours de leur vie par des cobayes tués en crise aiguë (7^e jour).

On constate que la surcharge lipidique périlobulaire de leur foie ne rappelle en rien celle du syndrome oral aigu, mais reste semblable en tous points à celle des témoins sous-alimentés qui leur sont adjoints.

III. — IRRADIATION DE TOUT LE CORPS A 1.500 R

Après irradiation de la tête, la concentration des glycérides dans le foie résulte d'un effet à distance d'une région irradiée sur un organe non irradié. Les surrénales, sans lesquelles le transport des graisses vers le foie devient difficile, échappent aussi à l'irradiation.

Il a paru intéressant d'examiner si la chaîne de réactions qui aboutit à la surcharge exceptionnelle en lipides hépatiques se produisait encore lorsque le corps entier était irradié.

A) Mort intestinale aiguë.

L'irradiation totale par une dose supraléthale de 1.500 r produit une situation entièrement différente. Nous avons maintenant à considérer un autre type de mort : la mort intestinale aiguë, pour laquelle le temps de

survie est indépendant de la dose dans un intervalle de 1.200 à 12.000 r pour la plupart des animaux de laboratoire (142), (145) ; il est réduit à 3,5 - 5 jours.

Les radiolésions de l'intestin, dont la sensibilité particulière aux rayons X est connue depuis longtemps (147), sont responsables de la mort du fait que la détérioration de la barrière intestinale est suivie d'une très forte déperdition en eau et en sodium, causant un shock mortel au bout de 3 à 5 jours (90).

Le passage précoce de bactéries intestinales dans la circulation générale en est une conséquence inévitable, mais l'infection bactérienne ne joue aucun rôle comme agent de mortalité des animaux (160).

B) Matériel et méthodes.

Trois cobayes irradiés à 1.500 r et autant de témoins composent ce groupe. Pour que les conditions restent analogues aux précédentes, il est indispensable de toujours administrer les rayons X sur la face antérieure de la tête, car une même dose administrée sur la face postérieure ne déclenche pas le syndrome oral (143 et observations personnelles).

Après avoir supprimé la protection de plomb du corps, on irradie les cobayes, attachés à la planchette, en champ général.

La distance au foyer devient 80 cm, le débit 33 r/min.

C) Résultats.

Les animaux sont sacrifiés au début du 5^e jour en très mauvais état général, après une chute de poids de 22 %.

A l'autopsie, on ne trouve ni hémorragies capillaires ni ulcérations stomacales. Seule, l'aspect de l'intestin grêle est manifestement anormal : son volume total paraît réduit et la paroi en est très amincie.

Le foie est rouge-brun, à surface lisse, sans trace de nécrose.

1° COMPOSITION DU FOIE (tableau 18).

Le rapport du poids du foie à celui du corps est un peu plus élevé chez les irradiés par suite de leur amaigrissement très rapide, bien que la masse de leur foie soit en réalité toujours inférieure à celle de leurs témoins.

Chez le cobaye irradié à dose supraléthale sur tout le corps, les protéines hépatiques diminuent plus vite que chez le témoin, comme le montre leur évaluation par rapport au poids corporel de départ.

L'augmentation de l'eau n'est qu'apparente, les quantités absolues contenues dans le foie sont presque identiques à celles des témoins. Le tissu hépatique ne subit donc pas de déshydratation.

TABLEAU 18

Dose de Rayons	Nombre d'Animaux	Perte de Poids % poids départ	P. F.		Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
			P. C.		% frais g	% pds départ mg	% frais g	$\frac{\text{Eau}}{\text{Protéines}}$ g	
1500 r									
Irradiés	3	22	3,09		20,74	502	72,5	3,50	0,074
Témoins	3	8,6	2,70		22,40	546	69,3	3,10	0,132

Lipides Totaux	% frais g	Acides Gras Totaux		Acides Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total	
		% frais	$\frac{\text{A.C. Totaux}}{\text{Protéines}}$ mg	% A.C.T.	$\frac{\text{A.G. Glycérides}}{\text{Protéines}}$ mg	% frais mg	$\frac{\text{P.L.}}{\text{Protéines}}$ mg	% frais mg	$\frac{\text{Chol. T.}}{\text{Protéines}}$ mg
5,8	280	3,44	166	28	46,5	166	8,0	269	13
7,49	334	4,76	213	45	96	169	7,6	295	13,3

Irradiation totale à dose supraléthale (1500 r). Composition du foie à la période terminale du syndrome intestinal aigu.

Avec l'irradiation totale, on retrouve des teneurs en glycogène particulièrement faibles.

Malgré l'état de jeûne prononcé qui est la règle au 5^e jour, la teneur en lipides totaux du foie de cobaye irradié devient très inférieure à celle du témoin, au point de rejoindre presque celle d'un cobaye normal nourri. Le phosphore lipidique total reste également à la limite supérieure de son niveau normal. Seule, la fraction glycéridique est un peu plus abondante que chez un cobaye nourri ; sa valeur moyenne est deux fois plus basse que celle du témoin soumis au même degré de sous-alimentation.

2° A L'EXAMEN MORPHOLOGIQUE, les coupes à congélation montrent chez l'irradié une surcharge périlobulaire faible ou presque inexistante, alors que celle du foie de témoin homologue est aussi franche qu'après 24 heures de jeûne total.

Par conséquent, l'irradiation supraléthale de tout le corps, loin de favoriser la stéatose hépatique, entrave la formation du foie gras normal du jeûne.

Par rapport aux témoins-jeûne, les surcharges graisseuses périlobulaires des foies de cobayes irradiés à 1.500 r et sacrifiés dans un état comparable de sous-alimentation se rangent comme suit (*tableau 19*) :

TABLEAU 19

<i>Dose d'irradiation</i>	<i>Champ</i>	<i>Jours après irradiation</i>	<i>Etat général</i>	<i>Surcharge lipidique</i>
1.500 r	Tête	7	Syndrome oral aigu	Très sup ^{re} à celle du témoin
1.500 r	Tête	5	Etat encore satisfaisant	Egale à celle du témoin
1.500 r	Corps	5	Syndrome intestinal aigu	Inf ^{re} à celle du témoin

IV. — DISCUSSION

Les foies gras décrits dans la littérature après irradiation X dérivent toujours d'une irradiation totale. Les résultats qui viennent d'être exposés montrent que, chez le Cobaye, l'irradiation totale n'est pas la seule à produire cet effet, bien au contraire, puisque le syndrome oral s'accompagne d'une surcharge glycéridique du foie deux fois plus forte, contemporaine elle aussi des manifestations de la phase aiguë et impossible à observer si on ne respecte pas le temps de latence entre l'irradiation et les symptômes terminaux.

Le caractère périphérique dominant de la surcharge graisseuse indique un métabolisme lipidique normal des cellules de la zone centrolobulaire ; donc l'absence de troubles d'anoxie, d'intoxication ou d'altérations dans le métabolisme des phospholipides (50). L'absence de rétention d'eau par le foie et le maintien de la teneur en glycogène montrent que les troubles de ces deux constituants sont liés à l'irradiation du reste du corps, probablement de l'abdomen, puisqu'ils ne dépendent pas de l'irradiation locale du foie (chapitre 7).

L'irradiation de la tête combinée au jeûne spontané fait subir par contre au foie une perte en protéines supérieure à celle des témoins.

Les causes de la mort sont encore moins évidentes dans le syndrome oral que dans le syndrome d'aplasie médullaire ; de sorte que nous ne possédons aucune indication sur les mécanismes qui pourraient expliquer une accumulation aussi massive de graisses neutres dans le foie. Malgré l'irritation ou les ulcérations des muqueuses oculaires, nasales, buccales, décrites chez la Souris, ainsi que des lésions des voies respiratoires supérieures, le pourcentage insignifiant de bactériémies trouvé au moment de la phase aiguë (124), (143), démontre que l'infection bactérienne ne joue ici aucun rôle dans la léthalité. Les troubles pulmonaires, constants au moment de la mort, ne sont pas d'origine infectieuse (124).

Il n'existe pas non plus la moindre donnée sur l'état endocrinien des animaux au-delà des premières 24 heures qui suivent l'irradiation de la tête. Pourtant, l'importance et la localisation de la surcharge lipidique la feraient rapprocher des foies gras obtenus par Best et ses collaborateurs (11), (12), chez le cobaye à jeun par injections d'extraits d'antéhypophyse.

La première hypothèse qui vient à l'esprit supposerait une stimulation beaucoup plus intense de l'hypophyse par une irradiation limitée à la tête que par l'action du stress de l'irradiation totale sur l'axe hypophyse-surrénales.

MATEYKO (126) a démontré la réalité d'un tel phénomène chez le Rat après une irradiation directe et léthale strictement localisée à l'hypophyse au moyen d'un mince faisceau de particules cathodiques. La réaction est précoce et dure au moins 24 heures ; elle se traduit en particulier par des teneurs de la glande en ACTH très supérieures à celles que l'on obtient par une dose supraléthale de rayons X sur tout le corps.

En sacrifiant au 5^e jour deux cobayes irradiés à 1.500 r et sous-alimentés, avant que n'apparaissent les symptômes aigus, nous avons voulu vérifier si l'accumulation des lipides hépatiques ne pouvait s'expliquer par une hypersécrétion d'ACTH datant du jour de l'irradiation, qui jouerait son rôle dans la mobilisation des graisses de réserve vers le foie ; son effet, visible seulement chez les animaux à jeun (12), serait masqué tant que les cobayes conservent leur appétit normal. Cependant, l'aspect du

foie de ces deux animaux ne rappelait en rien les modifications qui accompagnent la crise aiguë, deux jours plus tard.

Ceci n'écarte pas la possibilité d'une hyperactivité corticotrope de l'hypophyse au 7^e jour, mais on ne peut se baser sur une augmentation systématique du poids des surrénales de l'animal à tête irradiée pour en avoir une présomption, car elle apparaît très irrégulièrement chez nos cobayes, comme chez la Souris (124).

Dans nos conditions expérimentales, la situation est rendue encore plus complexe du fait que le champ d'irradiation n'est pas limité à l'hypophyse, mais comprend aussi le cerveau, les glandes salivaires, le tissu lymphatique des amygdales et une partie des voies digestives et respiratoires supérieures. Le retentissement sur l'organisme de l'ensemble des troubles ainsi provoqués n'est pas connu. Le temps de latence à respecter pour l'apparition des symptômes aigus et de la surcharge graisseuse correspond sans doute au développement de certaines lésions tardives. La mobilisation et le transport des graisses de réserve dépendent, en effet, de facteurs associés neuro-endocriniens (37), (38), que cette technique d'irradiation est particulièrement susceptible de dérégler.

Le fait que les facteurs de l'accumulation des graisses neutres n'agissent pas encore au 5^e jour rend impossible la comparaison entre les conséquences sur le foie d'une même quantité de rayonnement administrée soit sur la tête, soit sur tout le corps, puisque ce dernier mode d'irradiation ne permet pas la survie au-delà du 6^e jour. L'irradiation générale du corps à 1.500 r produit l'habituelle diminution du glycogène hépatique, mais ses effets sur les glycérides pendant la crise aiguë sont devenus exactement opposés à ceux d'une irradiation totale à dose létale moyenne (chapitre 4) ; ils n'ont absolument rien de commun avec ceux d'une irradiation de la tête à 1.500 r. Comme les animaux irradiés en totalité à dose supralétale meurent en état de shock (90), il est logique de penser que la déficience fonctionnelle des surrénales à cette période agit dans le sens classique d'un empêchement de la formation du foie gras, d'autant plus que chez ces animaux, l'état de jeûne n'exerce plus son effet habituel sur les lipides hépatiques.

Les modifications des lipides hépatiques que nous venons d'examiner résultent de l'administration au cobaye d'une égale quantité de rayonnement sur des champs différents

Leur étude montre sans équivoque qu'elles ne peuvent être rangées parmi les symptômes généraux de la réaction d'alarme causée par les rayons X, alors que les modifications de la rate, du thymus et des surrénales qui se manifestent au moment des diverses phases aiguës sont toujours semblables (23) et constituent ainsi une altération commune à tous les types de mort par exposition aux rayons.

Les changements chimiques et morphologiques du foie sont au contraire parfaitement distincts selon les cas. Parce qu'ils résultent généralement d'effets du rayonnement sans liaison directe avec la présence du foie dans le champ d'irradiation, ils sont le reflet de certains troubles métaboliques particuliers à chacun des deux types de syndrome aigu que nous venons de décrire. Leur étude ne peut être dissociée de celle des causes de léthalité après irradiation X. Une meilleure connaissance de ces dernières nous serait indispensable pour comprendre le mécanisme exact de l'apparition des stéatoses ; d'autre part, un examen approfondi des réactions hépatiques pourrait éventuellement aider à éclaircir le problème inverse.

CHAPITRE IX

Conséquences tardives de l'Irradiation totale ou locale

I. — GENERALITES

De nombreux changements pathologiques résultant de l'exposition totale ou locale du corps aux rayons X demandent pour se manifester un délai de plusieurs semaines ou de plusieurs mois. Leur temps de latence est très supérieur aux périodes d'observation le plus couramment adoptées dans les travaux expérimentaux. Aussi, lorsqu'on discute de la radiosensibilité d'un tissu ou d'un organe, ne fait-il jamais perdre de vue que les altérations morphologiques ou biochimiques précoces n'en sont pas les seuls critères. Certains auteurs considèrent un peu abusivement que leurs chances de provenir de l'action directe des rayons sont inversement proportionnelles à leurs temps de latence et que les lésions tardives risquent d'être le résultat d'effets secondaires ou même surajoutés (7).

En plus des réactions aiguës du foie aux différents syndromes des rayons, il ne faut donc pas négliger la possibilité que l'irradiation X produise sur cet organe des modifications à évolution chronique ou d'apparition tardive, d'autant plus que le rythme normal du renouvellement des cellules y est très lent. Les travaux de BOLLIGER et INGLIS (21), ainsi que ceux de KOHN (96) et de DAY-ALBERT (47) exposés en détail au chapitre 1, ont montré que le foie peut subir diverses sortes de dommages persistants, aussi bien après irradiation locale qu'après irradiation totale. Rappelons que le foie, considéré généralement comme très résistant aux effets d'un rayonnement externe, les seuls envisagés ici, est très facilement lésé par le rayonnement *in situ* de certains radioéléments qui s'y fixent électivement : Polonium (100), Yttrium et Plutonium (149), Radio-Or (75).

II. — IRRADIATION DE TOUT LE CORPS

Le point de départ de cette expérimentation était la recherche de modifications tardives, morphologiques ou chimiques, dans le foie de cobayes survivant à 800 r d'irradiation totale unique. Il arrive, en effet, qu'après résorption d'une stéatose hépatique, une réaction fibreuse évolutive apparaisse.

Des cobayes C survivant à une dose léthale moyenne de 800 à 900 r administrée à raison de 100 r par semaine ont été maintenus en observation pendant la même période. Dans ce groupe d'animaux, contrairement au précédent, tous les cobayes irradiés ne souffrent pas du syndrome aigu des rayons. Les moins résistants meurent peu de temps après le début de la crise aiguë, toujours irréversible, tandis que les survivants y échappent sans que leur foie ait jamais subi de surcharge centrolobulaire préalable.

La comparaison de ces deux séries d'animaux nous montrera si la surcharge aiguë a laissé des traces distinctes dans le foie des cobayes irradiés en une seule séance ; nous verrons également si les effets tardifs d'une même dose totale de rayonnement sur le foie varient en nature et en intensité selon la technique d'irradiation.

Conditions expérimentales et résultats.

a) TÉMOINS (*tableau 20*).

Comme la période d'observation était ici particulièrement longue, les cinq cobayes témoins de cette expérience sont plus vieux de trois à six mois que ceux que nous avons utilisés jusqu'à présent. Leur poids varie de 715 à 930 grammes. La composition de leur foie est cependant très voisine de celle des animaux plus jeunes (chapitre 3, tableau 2). Le rapport du poids du foie au poids corporel est un peu inférieur chez les gros cobayes ; on constate une réduction significative du cholestérol total et de la quantité d'eau rapportée au poids frais ou aux protéines totales ; celle-ci contribue certainement à la diminution relative de la masse du foie. La concentration moyenne du foie frais en phosphore lipidique se trouve sensiblement augmentée, par contre le rapport du phosphore lipidique aux protéines ne varie guère. Les teneurs en lipides totaux sont inchangées, les acides gras totaux sont un peu plus abondants dans le foie des gros cobayes.

Nos résultats sont en bon accord avec ceux de PirrTS (139) ; cet auteur a démontré chez le cobaye mâle que lorsque la graisse corporelle totale augmente à mesure du vieillissement, la teneur en graisses de certains organes augmente légèrement sauf celle du foie, qui reste pratiquement constante pendant toute la vie du Cobaye.

TABEAU 20

Nombre d'Animaux	$\frac{\text{P. F.}}{\text{P. C.}}$	Protéines Totales		E A U		$\frac{\text{Glycogène}}{\% \text{ frais}}$ g
		$\frac{\% \text{ frais}}{\text{g}}$	$\% \text{ pds mort}$ mg	$\frac{\% \text{ frais}}{\text{g}}$	$\frac{\text{Eau}}{\text{Protéines}}$ g	
5	$2,75 \pm 0,16$	$21,24 \pm 0,4$	570 ± 13	$69,85 \pm 0,6$	$3,08 \pm 0,6$	2,70

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total	
$\frac{\% \text{ frais}}{\text{g}}$	$\frac{\text{L.T.}}{\text{Protéines}}$ mg	$\frac{\% \text{ frais}}{\text{g}}$	$\frac{\text{A.G. Totaux}}{\text{Protéines}}$ mg	$\% \text{ A.G.T.}$	$\frac{\text{A.G. Glycérides}}{\text{Protéines}}$ mg	$\frac{\% \text{ frais}}{\text{mg}}$	$\frac{\text{P.L.}}{\text{Protéines}}$ mg	$\frac{\% \text{ frais}}{\text{mg}}$	$\frac{\text{Chol. T.}}{\text{Protéines}}$ mg
$5,70 \pm 0,2$	270 ± 3	$3,25 \pm 0,1$	157 ± 2	24,3	38	166 ± 5	$7,6 \pm 0,1$	222 ± 4	10,4

Cobayes normaux de poids supérieur à 700 grammes. Composition du foie.
Valeurs moyennes $\pm$ Erreur Standard.

Les coupes à congélation montrent l'absence de toute surcharge glycéridique dans les foies de cobayes nourris, même si les dépôts graisseux de l'animal sont très importants.

b) COBAYES IRRADIÉS A 800 R EN UNE SÉANCE.

A partir de la 3^e semaine qui suit l'irradiation, nous avons vu au chapitre 4 que l'état général des cobayes irradiés s'améliore. L'appétit redevient normal, le poids augmente progressivement jusqu'à sa valeur de départ, qu'il rejoint vers le 30^e jour pour dépasser ensuite ou parfois rester stationnaire autour de cette valeur pendant quelques semaines. Au moment où les cobayes de ce groupe ont été sacrifiés, leur prise de nourriture journalière était normale depuis 5 semaines au moins, ce qui élimine tout effet de sous-alimentation chronique dans les modifications hépatiques observées.

Neuf semaines après l'irradiation, nous avons rapidement vérifié sur deux animaux que l'aspect des coupes à congélation de leur foie ne différait en rien de celui de cobayes témoins nourris.

Six semaines plus tard, soit 15 semaines après l'irradiation, des modifications caractéristiques du tissu hépatique sont apparues ; les examens biochimique et morphologique donnent des résultats concordants pour les trois animaux sacrifiés à cette période (*tableau 21*).

Examen biochimique :

L'analyse révèle un foie particulièrement riche en glycogène, ce qui y diminue légèrement les concentrations des autres constituants pour 100 grammes de foie frais, en particulier celle des protéines, bien que leur proportion pour 100 grammes de poids corporel soit semblable à celle des témoins du même âge. Le rapport des autres composants aux protéines totales montre d'abord une augmentation sensible de l'eau peut-être en liaison avec l'importance du dépôt de glycogène, comme nous l'avions remarqué au chapitre 3. Malgré le bon état nutritionnel de ces trois cobayes, nous trouvons une augmentation des lipides hépatiques semblable, quant aux résultats de l'analyse, à celle qu'un jeûne partiel fait apparaître dans un foie normal : surcharge en glycérides modérée, mais significative, avec élévation du rapport : phosphore lipidique/protéines.

Au contraire, pendant la maladie aiguë de l'irradiation totale, le foie de cobaye renfermait davantage de glycérides, mais un peu moins de phospholipides par gramme de protéines que celui de son témoin d'expérience.

TABLEAU 21

Dose de Rayons	Nombre d'Animaux	Temps après Irr. (semaines)	P. F. P. C.	Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
				% frais g	% pds mort mg	% frais g	Eau Protéines g	
800 r	3	15	3,04	18,4	586	69,8	3,79	5,12

Lipides Totaux % frais g	L.T. Protéines mg	Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total	
		% frais g	A.G. Totaux Protéines mg	% A.G.T.	A.G. Glycérides Protéines mg	% frais mg	P.L. Protéines mg	% frais mg	Chol. T. Protéines mg
6,25	339	3,50	190	34	65	150	8,2	220	11,9

Conséquences tardives sur la composition du foie d'une irradiation totale unique par une dose létale moyenne.
Valeurs moyennes.

Examen morphologique :

Sur coupes à congélation, on observe un type de surcharge lipidique entièrement différent de ceux des syndromes aigus, qui affecte un nombre plus ou moins important de cellules disséminées dans le lobule. Certains lobules en contiennent plusieurs, d'autres en sont dépourvus. Dans une même coupe, on rencontre tous les stades de la surcharge glycéridique : rares gouttelettes, nombreuses petites gouttelettes ayant tendance à s'agglomérer, grosses et moyennes vacuoles, tantôt remplies de graisse neutre, tantôt partiellement vides, enfin cellules mortes réduites à une grosse inclusion lipidique.

Les plus gros globules se trouvent généralement dans les cellules de la zone périphérique des lobules et au voisinage des espaces portes.

Aucun de ces foies ne présente de réaction fibreuse ou de prolifération des canaux biliaires.

La surcharge lipidique labile de la crise aiguë a donc été remplacée par un autre type de stéatose plus stable.

c) COBAYES IRRADIÉS PAR DOSES FRACTIONNÉES.

Huit cobayes ont reçu des doses totales de 800, 900 et 1.100 r en séances de 100 r par semaine, comme il a été décrit au chapitre 6.

Sept d'entre eux ont été tenus en observation 15 et 18 semaines après la dernière séance de rayons X, le 8^e a été sacrifié au bout de 25 semaines.

Depuis le jour de leur mise en expérience, les cobayes sont restés en bonne santé apparente sans jamais réduire leur nourriture. A la mort, leur poids était compris entre 750 et 900 grammes, à l'exception du plus radiorésistant qui avait exceptionnellement survécu à une dose de 1.100 r et ne pesait que 650 grammes, 15 semaines après.

La composition du foie de ces huit cobayes est donnée dans le *tableau 22*.

Nous avons mis en expérience un plus grand nombre de cobayes dans cette série, car les premiers résultats se sont révélés hétérogènes. La répétition des observations a montré qu'ils se répartissaient en trois catégories.

1^o *Surcharge glycéridique nulle à l'analyse (tableau 22, 1).*

Ces trois cobayes ont reçu au total 800 et 900 r. Après 15 et 18 semaines, leur foie contenait des proportions normales de lipides totaux et de glycérides, sa seule particularité de composition consistait en une réduction du rapport : phosphore lipidique/protéines. Cependant, l'examen des coupes à congélation révèle un aspect franchement anormal du foie, qui contient un certain nombre de cellules à enclaves de graisses neutres, voisines ou isolées, sans localisation définie.

L'excès de glycérides n'est pas encore assez important pour que l'analyse le révèle.

2° *Infiltration modérée.*

a) Dans le tableau 22 (2), figure d'abord la moyenne des résultats presque identiques obtenus pour le foie de deux cobayes sacrifiés après 15 semaines, dont l'un avait reçu 800 r, l'autre 900 r de rayonnement X en 8 et 9 séances.

Les protéines totales rapportées à 100 grammes de poids corporels sont un peu plus élevées que dans le foie des témoins du tableau 20 ; cependant les teneurs du tissu frais en protéines, glycogène, eau et cholestérol total restent normales. Sa concentration en phosphore lipidique est assez forte, tandis que celle des lipides totaux, ainsi que les proportions d'acides gras glycéridiques en fonction des acides gras totaux et des protéines sont analogues à celles des foies du tableau 21.

L'aspect morphologique des coupes à la congélation est également très semblable à celui que l'on avait observé chez les survivants à une irradiation totale unique, toutefois la densité des cellules à inclusions graisseuses tendrait à augmenter dans la zone centrolobulaire, sans qu'il y ait de localisation préférentielle bien marquée.

b) Le foie du cobaye tué au bout de 25 semaines a une composition un peu différente. Il est plus riche en glycogène et en eau que celui des témoins ; sa surcharge glycéridique est du même ordre de grandeur que dans le lot précédent et dans le tableau 21. Seules, les protéines totales pour 100 grammes de poids corporel ont subi une diminution au-dessous de la valeur-témoin et des valeurs trouvées dans le foie des autres cobayes irradiés.

La perte en protéines correspond ici à une altération morphologique affectant les cellules de la zone centrolobulaire, bien visible sur les coupes à la paraffine colorées à l'hémalum-éosine. Pour la première fois, une altération du cytoplasme se superpose à la surcharge graisseuse tardive. Dans chaque lobule, les cellules de la zone centrale ont un aspect vide, le cytoplasme y est souvent réduit à de minces travées mal colorables. Le noyau ne semble pas altéré. Certaines de ces cellules contiennent des gouttelettes de glycérides. Les cellules de la périphérie du lobule ont un cytoplasme dense normalement colorable et renferment aussi des inclusions glycéridiques.

Par conséquent, l'irradiation fractionnée de tout le corps peut laisser dans le foie des traces persistant au moins six mois, qui ne montrent aucune tendance à régresser. L'infiltration graisseuse est la plus précoce, l'altération du cytoplasme semble nécessiter un temps de latence supérieur, mais ce dernier résultat, basé sur une seule donnée, ne peut évidemment pas être généralisé.

TABLEAU 22

Dose de Rayons Totale	Nombre d'Animaux	Semaines après Irr.	P.F. P.C.	Protéines Totales		E A U		Glycogène % frais g
				% frais g	% pds mort + mg	% frais g	$\frac{\text{Eau}}{\text{Protéines}}$ g	
1) <u>Surcharge lipidique nulle à l'analyse.</u> Moyenne de 3 résultats								
800 r	2	15 et 18	3,07	22,1	609	68,9	3,12	2,69
900 r	1	18						
2) <u>Surcharge modérée.</u>								
800-900 r	2	15	2,89	21,95	601	68,9	3,14	1,98
900 r	1	25	2,80	19,55	545	69,4	3,55	4,05
3) <u>Surcharge importante.</u>								
800 r	1	18	3,10	16,35	505	67,7	4,14	6,60
1100 r	1	15	2,60	19,7	510	70,1	3,56	1,74

Lipides Totaux		Acides Gras Totaux		Ac. Gras Glycéridiques		P. Lipidique		Cholestérol Total	
% frais	L.T. Protéines	% frais	A.C. Totaux Protéines	% A.C.T.	A.G. Glycérides Protéines	% frais	P.L. Protéines	% frais	Chol. T. Protéines
	mg	g	mg		mg	mg	mg	mg	mg
5,3	240	3,05	138	26,3	36,3	146	6,6	215	9,75
6,45	294	3,93	179	33,5	60.	171	7,8	222	10,1
6,15	315	3,55	182	35,5	64,5	148	7,6	237	12,1
8,4	514	6,4	391	71	277	120	7,55	255	15,5
7,6	386	5,1	258	55	142	149	7,60	280	14,2

Conséquences tardives sur la composition du foie d'une irradiation totale
par doses fractionnées.
Valeurs moyennes ou individuelles.

3° Infiltration importante.

Deux cobayes, l'un sacrifié 18 semaines après 800 r, l'autre 15 semaines après 1.100 r en très bon état général, possédaient des foies particulièrement riches en glycérides et pauvres en protéines (tableau 22, 3).

a) Chez le survivant à 800 r, la surcharge graisseuse, très bien tolérée par l'animal, ne contrarie pas le stockage du glycogène qui est particulièrement abondant, ainsi que l'eau. Comparativement au foie de témoin normal, le rapport du phosphore lipidique aux protéines ne change pas, ce qui indique une diminution comparable en quantités absolues de ces deux composants. Le cholestérol total est légèrement augmenté, comme pendant la crise aiguë. La surcharge glycéridique est du reste aussi importante qu'à cette période.

Sur coupes à la paraffine, on remarque dans le foie de ce cobaye des lésions de dégénérescence des cellules centrolobulaires qui ont toutes un aspect clair dû à la faible densité du cytoplasme. Les zones centrolobulaire et intermédiaire contiennent une grande quantité de gouttelettes de graisses finement divisées. Les cellules périphériques ont un cytoplasme normal et renferment des gouttes de graisse plus grosses et moins nombreuses. L'aspect du foie est homogène dans son altération zonale généralisée à tout le parenchyme ; on n'y trouve aucune réaction fibreuse.

b) Le foie de l'animal survivant à 1.100 r, dose exceptionnellement forte d'irradiation totale, révèle des altérations d'un autre ordre. Sa composition chimique est analogue à celle du précédent, à l'exception du glycogène et de l'eau, tous deux plus réduits. L'examen morphologique révèle une forte surcharge graisseuse des régions centrolobulaire et intermédiaire. Les cellules centrolobulaires sont dans l'ensemble beaucoup mieux colorables que dans le foie précédent, en revanche la zone intermédiaire est fortement lésée ; on y observe un début de réaction scléreuse autour de cellules plus ou moins altérées contenant des très grosses gouttelettes graisseuses. Il existe, d'autre part, des signes de cirrhose incipiente autour des espaces portes, avec prolifération des voies biliaires.

C'est le seul exemple, sur les huit cas étudiés, où une altération fibreuse accompagne la stéatose tardive du parenchyme. Peut-être cette réaction dépend-elle de la grandeur de la dose totale reçue par l'animal.

Ces deux surcharges particulièrement importantes se distinguent des modifications hépatiques tardives observées jusqu'ici par leur localisation franchement centrolobulaire qui les rapproche de la surcharge du type aigu, bien que les variations concomitantes des autres composants non lipidiques du foie en soient très différentes.

Il est maintenant indispensable de vérifier s'il s'agit d'une réaction à distance subordonnée à l'irradiation totale du corps ou si une irradia-

tion localisée à la région hépatique (voir chapitre 7) suffirait à la faire apparaître. Nous avons vu que les cobayes supportent sans malaise apparent l'administration d'une forte dose de rayonnement X sur cette région.

III. — IRRADIATION LOCALE DU FOIE

Six cobayes reçoivent 1.100 r sur la région hépatique dans des conditions expérimentales déjà exposées au chapitre 7.

Cette dose, la plus forte à laquelle ait survécu un cobaye irradié en totalité, est parfaitement tolérée et ne provoque de réduction de la ration alimentaire à aucun moment de l'expérience. Le cobaye accuse parfois une légère chute de poids, vite compensée, dans les premiers jours.

Après 15, 18 et 25 semaines, les cobayes sont sacrifiés par deux. Des fragments de lobes différents sont recueillis dans chaque cas, conservés dans le formol salé et coupés à congélation. Il n'a pas été fait d'analyse chimique de ces foies. L'examen des coupes révèle une surcharge glycéridique d'aspect absolument semblable à ce qu'on observe trois mois après irradiation de tout le corps par une dose unique. Deux de ces foies avaient une densité assez faible en cellules à glycérides, les quatre autres en renfermaient des proportions assez importantes. Il n'y a jamais de lésions cytoplasmiques et de nécrose, non plus que de fibrose.

Après 25 semaines, la surcharge graisseuse ne montre aucune tendance à la résorption ; au contraire, les cellules à glycérides sont nombreuses à cette période.

L'irradiation locale du foie suffit donc à provoquer une altération tardive identique à celle de l'irradiation totale par son aspect morphologique, son temps de latence et sa stabilité, alors que, dans la 2^e semaine qui suit l'exposition locale du foie aux rayons, aucun changement morphologique ou chimique ne peut être mis en évidence.

IV. — DISCUSSION

Le type de stéatose diffuse et tardive qui semble frapper des cellules hépatiques au hasard peut seul être rapporté à une action spécifique du rayonnement sur le foie, puisque l'irradiation locale de la glande hépatique suffit à le faire apparaître. Il est vrai que l'irradiation de la région hépatique n'est pas strictement localisée au foie dans nos conditions expérimentales ; que les tissus avoisinants, malgré leur protection de plomb,

reçoivent toujours une certaine quantité de rayonnement et qu'il est presque impossible d'obtenir une réaction strictement locale dans un organisme aussi évolué que celui d'un mammifère. Cependant, la parenté des conséquences tardives des trois modalités d'irradiation plaide en faveur d'une participation directe du foie au phénomène. S'il s'agissait uniquement d'une réaction hépatique secondaire à un effet des rayons sur l'intestin ou les surrénales, la surcharge résultante serait certainement différente après une irradiation totale intéressant l'intestin entier et les deux surrénales, ce qui ne se produit pas.

Nous n'avons pas connaissance qu'un effet aussi persistant de l'irradiation totale ou locale sur les lipides hépatiques ait jamais été signalé. Toutefois, LÜDIN, cherchant à provoquer des altérations morphologiques du foie par irradiations répétées de la région hépatique avait décrit chez un cobaye en expérience depuis 24 semaines, une surcharge glycéridique qui affectait des cellules disséminées sans ordre dans la coupe, comme celle que nous venons d'étudier (116). L'irradiation était poursuivie à raison de trois séances par semaine jusqu'à la mort spontanée de l'animal, ce qui rend les conditions expérimentales de cet auteur fort différentes des nôtres. Il se peut que LÜDIN, en 24 semaines, ait observé une stéatose tardive qui serait également apparue si l'exposition aux rayons avait été arrêtée plus tôt et pour laquelle le reste de la dose totale administrée était superflu.

Contrairement à son action prolongée sur le métabolisme des lipides hépatiques, on remarque que l'irradiation totale ne laisse pas de traces durables sur la mise en réserve du glycogène, significativement gênée pendant la crise aiguë.

Quelle que soit la technique d'irradiation, il faut un temps de latence d'environ trois mois pour que la stéatose devienne visible. L'analyse chimique prouve qu'il s'agit d'une vraie surcharge en glycérides et non de modifications physicochimiques du cytoplasme, démasquant des lipides normalement contenus dans la cellule.

La proportion des phospholipides totaux par rapport aux protéines totales ne subit pas de diminution systématique dans les trois à six mois de l'expérience.

Le délai d'apparition et la disposition de la surcharge grasseuse dans les coupes de foie laissent supposer que certaines cellules ont été atteintes directement, soit au hasard, soit parce qu'elles se trouvaient dans un état de moindre résistance, et que la lésion initiale ne se révèle sous forme d'inclusions de graisses neutres qu'à un certain stade de leur vieillissement. Ceci expliquerait la persistance de ce type d'infiltration grasseuse, qui ne marque aucune tendance à se résorber avec le temps.

Effet cytotoxique durable de l'irradiation totale fractionnée.

Nous avons vu au chapitre 6 que l'irradiation fractionnée de tout le corps était la plus toxique pour le foie au moment de la crise aiguë, où l'atteinte de la zone centrolobulaire allait jusqu'à la nécrose.

La fréquence plus grande des cellules stéatosiques au centre du lobule trois mois après la dernière séance de rayons X suggère l'hypothèse que les agressions provoquées au niveau de cette zone par chaque exposition aux rayons y augmenteraient la proportion des altérations cellulaires tardives. De plus, le fait que l'irradiation fractionnée soit particulièrement hépatotoxique est prouvé par l'examen du foie des deux cobayes que leur surcharge lipidique classait à part, tant par son importance exceptionnelle, que par les altérations qui l'accompagnent. Le dérèglement du métabolisme lipidique cellulaire se complique ici d'altérations cytoplasmiques limitées aux régions centrolobulaires et intermédiaires, toutes deux particulièrement sensibles à l'anoxie et à certains toxiques (50, 146). A ces lésions morphologiques correspond une nette diminution quantitative des protéines totales du foie, d'autant plus significative que les cobayes se sont alimentés normalement tout au long de l'expérience. Par ailleurs, trois mois après 1.100 r en 11 séances, on constate une réaction tardive du tissu conjonctif, résultat obtenu par BOLLIGER et ses collaborateurs (21) après irradiation locale unique du foie à doses très supérieures, mais que nous n'avons jamais observé tardivement après irradiation locale du foie ou totale du corps en une séance dans nos conditions expérimentales.

Nous ne pouvons discuter des lésions cytoplasmiques trouvées 25 semaines après irradiation fractionnée du corps, puisque cette observation n'a pas été répétée ; mais après une période d'égale durée, le cytoplasme des cellules centrolobulaires du foie irradié localement semble garder un aspect normal. Là encore, nous serions en présence d'une manifestation de la toxicité particulière de l'irradiation fractionnée sur le foie, qui viendrait se superposer à la surcharge lipidique diffuse, conséquence commune aux trois modalités d'irradiation.

En conclusion, les perturbations tardives et durables du métabolisme lipidique et la possibilité d'une atteinte, également tardive et durable, des protéines cellulaires de la zone interne du lobule, vont à l'encontre de l'opinion généralement reçue sur la grande radiorésistance du parenchyme hépatique. Ces phénomènes mériteraient une étude plus détaillée et plus prolongée, d'autant plus que il s'agit sans doute du seul trouble des lipides hépatiques susceptible d'être obtenu par action locale du rayonnement X sur la région hépatique.

CHAPITRE X

Résumé et Conclusions générales

Au cours de nos recherches, nous pensons avoir établi les faits suivants :

1° En ce qui concerne le cobaye normal, la composition chimique du foie d'animal mâle, de race homogène, est d'une grande stabilité ; les teneurs en eau, protéines et lipides restent remarquablement constantes ; seul, le glycogène varie du simple au triple dans des conditions de vie cependant très stables.

Sous l'influence d'un jeûne total ou partiel, le foie de Cobaye se charge rapidement en glycérides à localisation périlobulaire. Plusieurs facteurs règlent l'importance de cette accumulation, entre autres la nature des légumes frais du régime quotidien, constitué d'un mélange de son et d'avoine, auquel on ajoute des légumes frais, chou ou betterave, selon les groupes expérimentaux.

Etant donné que, dans les jours qui suivent l'irradiation, le cobaye ingère des quantités réduites ou presque nulles de nourriture, il nous a été indispensable de mettre parallèlement en expérience des cobayes destinés à l'irradiation et des témoins recevant chaque jour un régime identique en qualité et en quantité. (Animaux *pair-fed.*)

2° Une fois ces points établis, nous avons commencé l'étude du foie de cobaye irradié *in vivo*. Il est apparu que la composition du tissu hépatique et son aspect morphologique étaient modifiés de façon différente selon les modalités d'irradiation des animaux en champ général ou local. Jusqu'à présent, les variations du glycogène avaient seulement été étudiées avec précision ; la surcharge lipidique parfois observée après irradiation totale était attribuée à des causes banales, telles que le jeûne ou la réaction d'alarme.

Nous rappelons en premier lieu qu'il suffit de donner au Cobaye du chou frais au lieu de tout autre légume (betterave, laitue, carottes) pour élever la radiorésistance particulièrement faible de cette espèce animale au niveau de celle que tous les autres Rongeurs utilisés en expérimentation : souris, rat, lapin.

Cette observation personnelle qui remonte à plusieurs années permet de différencier les effets liés à la quantité de rayons X reçue par l'organisme d'avec les effets liés à la morbidité de l'animal. Les propriétés antithyroïdiennes du chou n'expliquent pas son action protectrice. On ignore la nature du composant à laquelle elle est due.

Pour obtenir régulièrement des modifications dans la composition du foie, il est nécessaire de se placer dans des conditions expérimentales qu'il nous a fallu définir ou préciser. La dose de rayons X reçue, l'effet léthal de cette dose et la latence d'apparition des altérations hépatiques ont une importance capitale.

Au cours des divers syndromes des rayons : syndrome d'aplasie médullaire, syndrome oral, syndrome intestinal, les variations des glycérides sont particulièrement significatives, tant à l'examen biochimique qu'à l'examen morphologique. Elles apparaissent avec la phase aiguë de chaque syndrome, après un temps de latence pratiquement invariable et différent dans chaque cas. Ceci constitue un obstacle à la comparaison des résultats d'irradiations partielles avec ceux d'irradiations totales quand on essaye de préciser l'origine des mécanismes aboutissant au foie gras. L'irradiation X affecte souvent, bien que de façon moins marquante, les proportions des trois autres constituants hépatiques : glycogène, protéines, eau.

3° Foie gras centrolobulaire de l'irradiation totale.

L'irradiation totale du cobaye à dose léthale moyenne en une ou plusieurs séances conduit à l'apparition d'un foie gras où les glycérides envahissent le lobule à partir de la zone centrale.

Son temps de latence coïncide avec la phase aiguë de la maladie des rayons. On ne l'observe pas chez les cobayes irradiés dont l'état général reste satisfaisant par suite de leur plus grande résistance individuelle.

Les modifications biochimiques observées intéressent les quatre composants du foie.

La surcharge glycéridique est modérée ; elle régresse spontanément chez les survivants trois semaines après l'irradiation totale unique. L'administration d'un supplément de choline avant et pendant l'expérience ne peut empêcher son apparition.

Ce foie gras ne saurait être attribué à un stress. En effet, s'il était caractérisé par la mobilisation excessive des lipides périphériques, accompagnée d'une chute de l'oxydase hépatique, il céderait à la choline. comme cela a été démontré dans tous les cas de foies gras dont la cause entraîne un état de stress. Nous lui avons supposé une origine toxique pour les raisons suivantes :

a) La stéatose apparaît après la période de destructions cellulaires provoquées par le rayonnement X et après la résorption des produits de cytolyse qui passent dans la circulation générale.

b) Dans le cas d'une irradiation par doses fractionnées, elle s'accompagne généralement d'œdème cellulaire, de nécrose localisée, ainsi que d'une réaction fibreuse.

c) Elle s'observe chez des animaux dont la région hépatique a été protégée et non chez ceux dont le foie seul est irradié, donc après irradiation d'un important volume corporel.

d) La localisation centrolobulaire des glycérides indique une lésion du métabolisme des lipides dans les cellules de cette région, particulièrement vulnérable.

Les modifications du glycogène sont concomitantes de celles des lipides et liées aux symptômes de la phase aiguë. Elles consistent en une baisse accentuée du glycogène hépatique ; ce trouble est transitoire et disparaît au cours de la 3^e semaine.

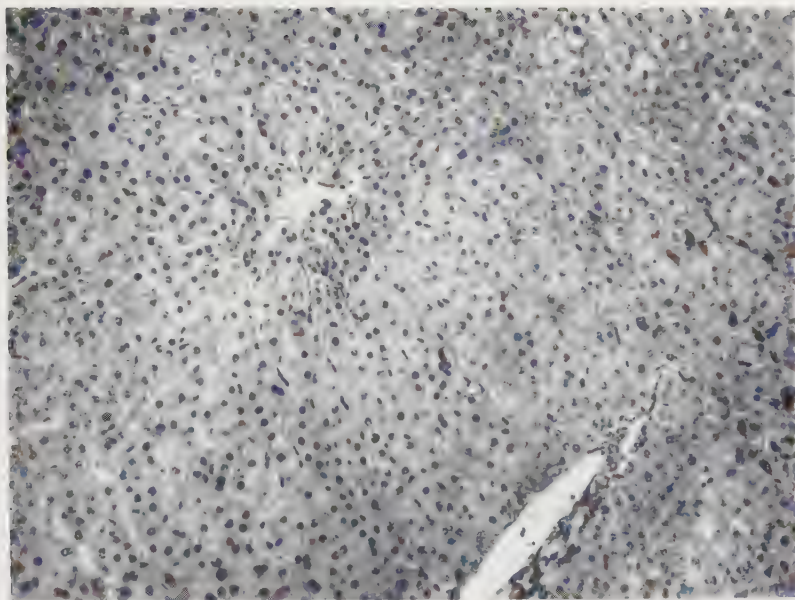
La quantité totale des protéines hépatiques augmente, mais les teneurs en protéines du tissu frais ne changent pas, du fait d'une augmentation de la masse du foie. Celle-ci provient surtout d'une *rétenction d'eau* indépendante de l'apparition de la phase aiguë, c'est-à-dire des effets toxiques généraux de l'irradiation totale. C'est la valeur du rapport Eau/Protéines qui rend le mieux compte des variations de l'eau.

4° Foie gras périlobulaire par irradiation céphalique.

L'irradiation de la tête seule à dose subléthale n'a aucun effet sur la composition du foie.

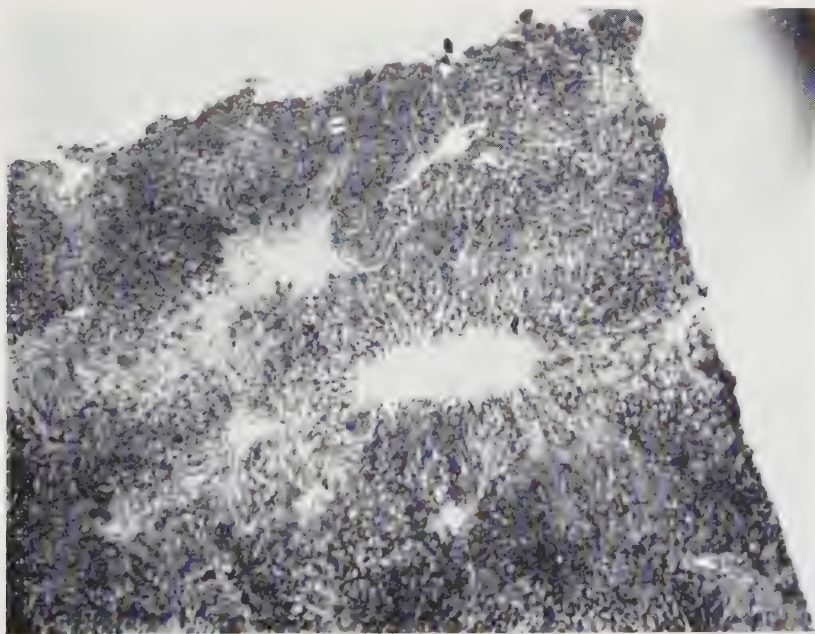
Les doses léthales font apparaître un intense foie gras glycéridique à point de départ périlobulaire ; son temps de latence correspond à la période terminale du syndrome oral, soit 7 jours.

La surcharge en glycérides est deux à trois fois plus forte que celle du type précédent. Les autres constituants sont peu modifiés ; le glycogène de l'irradié est un peu plus abondant, ses protéines un peu plus faibles que chez le témoin. Il n'y a pas de rétenction d'eau dans le foie.



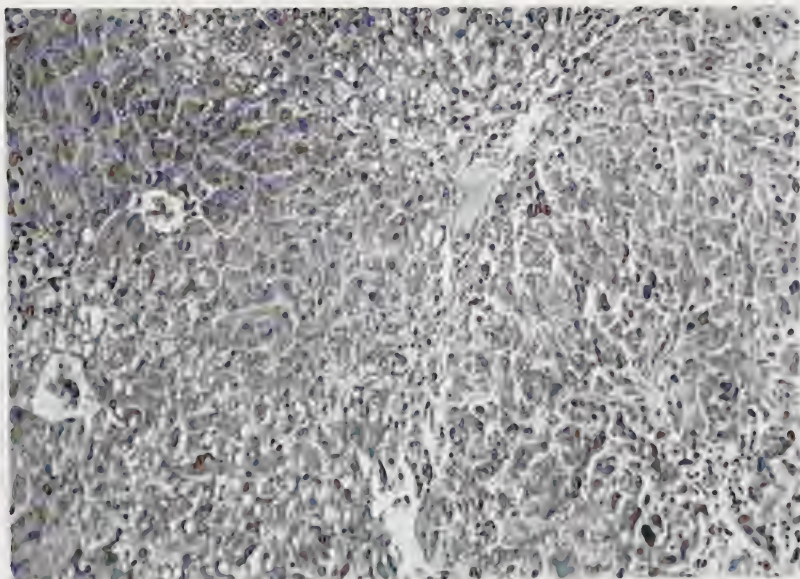
1. Irradiation X totale par une dose létale moyenne en une séance. 14 jour après l'irradiation. Coupe à congélation.

Dans les 2/3 internes du lobule, les cellules renferment de nombreuses et fines gouttelettes de graisses neutres.

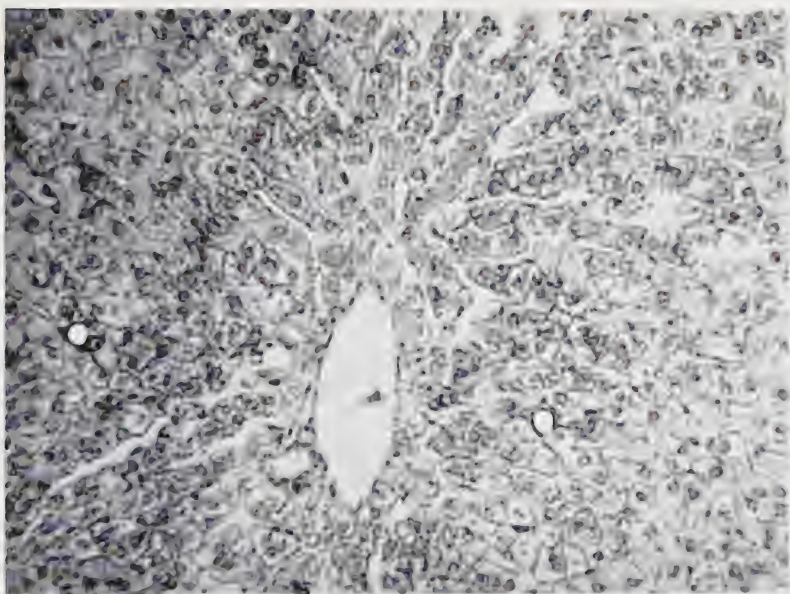


2. Irradiation X total par doses fractionnées espacées d'une semaine. Période terminale. Coupe à congélation.

Très forte infiltration glycérinique n'épargnant que les cellules immédiatement voisines des espaces portobiliaires.



3. Irradiation X totale par doses fractionnées espacées d'une semaine. Période terminale. Hématoxyline-éosine.
 Réaction fibreuse du foie; zones d'infiltration glycérique à grosses et moyennes vacuoles; plages nécrotiques dans la région centrolobulaire.



4. Irradiation X totale à dose létale moyenne. Effets tardifs. Cobaye sacrifié 3 mois après l'irradiation. Coupe à congélation.
 De part et d'autre de la veine centrale, on observe une grosse enclave glycérique dans deux cellules isolées.

Malgré son importance, cette surcharge en glycérides ne s'accompagne pas de dégénérescence du cytoplasme cellulaire.

Le foie gras du syndrome oral semblerait résulter de dysfonctions neuro-endocriniennes. Cette modalité d'irradiation laisse le foie en dehors du champ, alors que le cerveau, le système nerveux central, l'hypophyse, reçoivent directement le rayonnement ; elle est donc particulièrement susceptible de dérégler les facteurs neuro-endocriniens dont dépendent la mobilisation des lipides de réserve et leur transport vers le foie. L'afflux intense et rapide des graisses neutres dans le foie au moment de la période terminale du syndrome oral rappelle les résultats de l'administration d'hormone corticotrope à un cobaye normal.

5° Foie gras diffus tardif après irradiation hépatique.

Nous avons obtenu ce type de foie gras 3 à 6 mois après une irradiation localisée à la région hépatique ou encore après irradiation de tout le corps en une ou plusieurs séances. Il apparaît chez des cobayes dont le poids corporel et l'appétit sont depuis longtemps redevenus semblables à ceux de témoins du même âge.

La surcharge glycéridique n'a pas de localisation définie, mais affecte des cellules disséminées. Six mois après l'irradiation, elle ne montre pas de tendance à régresser.

Les modifications biochimiques n'intéressent que les glycérides, dont l'augmentation demeure faible ou modérée. Il n'y a pas de variations significatives des protéines et de l'eau ; le glycogène est normal ou même abondant.

La stéatose tardive est la seule qui puisse être rapportée à une action directe des rayons X sur la cellule hépatique, puisqu'il suffit d'irradier la région hépatique pour la faire apparaître chez la majorité des cobayes. Cette radiolésion reste latente pendant une assez longue période à laquelle correspond peut-être un certain stade de vieillissement de la cellule.

6° Ce travail a amplement démontré qu'il ne faut plus désormais parler de « La stéatose » résultant de l'irradiation X, comme on le faisait auparavant, puisqu'il ne s'agit nullement d'une conséquence générale et non spécifique de l'agression de l'organisme par les rayons X.

Les modifications hépatiques *aiguës* ont toujours une origine extérieure au foie ; elles sont la manifestation sur cet organe de dérèglements de l'organisme particuliers à chacun des syndromes des rayons. Par contre, l'altération *tardive* et persistante du métabolisme lipidique de la cellule hépatique semble représenter le seul effet direct des rayons X sur la composition du foie.

Tant par ses effets aigus que par ses effets tardifs, la modalité d'irradiation la plus nocive pour le foie de cobaye est l'irradiation totale par doses fractionnées. Une partie de nos résultats vient à l'encontre de la notion généralement admise que le foie possède une radiorésistance particulièrement élevée ; notion que certains travaux récents remettent par ailleurs en question.

7° Bien loin de clore l'étude des répercussions hépatiques de l'irradiation X, notre travail n'en donne qu'une première vue d'ensemble, très incomplète sur de nombreux points. Il a surtout contribué à mettre de l'ordre parmi les données confuses et souvent contradictoires de ce vaste problème, tout en y apportant quelques résultats personnels.

Il pourrait ainsi constituer une base de départ pour des recherches plus précises et plus approfondies qui permettront une meilleure compréhension de ces phénomènes extrêmement complexes.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADDIS T., POO L.J., LEW. W. — *J. Biol. Chem.*, 1936, 115, 117.
2. AGID R. — Thèse Doctorat, Paris, 1953.
3. ALBERS-SCHONBERG H.E. — *Münch med. Wehenschr.*, 1903, 50, 1859.
4. ALTMANN K.I., RICHMOND J.E., SALOMON K. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1951, 7, 460.
5. ARIEL I.M. — *Radiology*, 1951, 57, 561.
6. ARTOM C. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1925, 7, 1.099.
7. BACQ Z.M. et ALEXANDER P. — *Principes de Radiobiologie*, Masson, Paris, 1955.
8. BARRETT H.M., BEST C.H., MCLEAN D.L., RIDOUT J.H. — *J. Physiol.*, 1939, 97, 103.
9. BENNET L.R., REKERS P.E., HOWLAND J.W. — *Radiology*, 1951, 57, 99.
10. BEST C.H. — *Proc. Royal Soc., B.*, 1956, 145, 151.
11. BEST C.H., CAMPBELL J. — *J. Physiol.*, 1936, 86, 190.
12. BEST C.H., CAMPBELL J. — *J. Physiol.*, 1938, 92, 91.
13. BEST C.H., CAMPBELL J., HAIST R.E., HAM A.W. — *J. Physiol.*, 1942, 101, 17.
14. BEST C.H., HARTROFT W.S., SELLERS E.A. — *Gastroenterology*, 1952, 20, 375.
15. BEST C.H., HUNTSMAN M.E. — *J. Physiol.*, 1932, 74, 405.
16. BEST C.H., MCLEAN D.D., RIDOUT J.H. — *J. Physiol.*, 1935, 83, 275.
17. BEST C.H., RIDOUT J.H. — *J. Physiol.*, 1938, 94, 47.
18. BEST C.H., RIDOUT J.H. — *Ann. Review Biochem.*, 1939, 8, 349.
19. BLAIR, in CRONKITE E.P. et BOND V.P. — *Ann. Review Physiol.*, 1956, 18, 483
20. BLOUNT H.C. jr, SMITH W.W. — *Science*, 1949, 109, 83.
21. BOLLIGER A., INGLIS K. — *J. Path. Bact.*, 1933, 36, 19.
22. BOND V.P., SILVERMAN M.S., CRONKITE E.P. — *Radiation Research*, 1954, 1, 389.
23. BOND V.P., SWIFT M.N., TAKETA S.T., WELCH G.P., TOBIAS C.A. — *Am. J. Physiol.*, 1953, 174, 259.
24. BRACE K.C., ANDREWS H.C., THOMPSON H.C. — *Am. J. Physiol.*, 1954, 179, 386.
25. BUCHANAN D.J., DARBY W.J., BRIDGFORTH E.B., HUDSON G.B., EFNER J.H. — *Am. J. Physiol.*, 1953, 174, 336.
26. CAHN T., BONNOT A. — *C.R. Acad. Sc.*, 1927, 185, 1212.
27. CAHN T., HOUGET J. — *Arch. Sc. Physiol.*, 1948, 2, 105.
28. CALET C., JACQUOT R. — *C.R. Acad. Sc.*, 1955, 240, 1370.
29. CALET C., RERAT A., JACQUOT R. — *C.R. Acad. Sc.*, 1954, 238, 1071.
30. CAMPO R.D., BOND V.P., CRONKITE E.P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, 98, 440.
31. CASSELMAN W.G.B., WILLIAMS G.R. — *Nature*, 1954, 173, 210.
32. CHANY E., AUJARD C., BOY J. — *C.R. Soc. Biol.*, 1958, 152, 275.
33. CHESNEY A.M., CLAWSON T.A., WEBSTER B. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1928, 43, 261.
34. CHEVALLIER A., BURG C., SPEHLER H. — *C.R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 497.
35. CHEVILLARD L., HAMON F., MAYER A. — *Ann. Physiol. Physico-Chim. Biol.*, 1937, 13, 502.
36. CHROM S.A. — *Acta Radiol.*, 1935, 16, 641.
37. CLÉMENT G. — *Arch. Sc. Physiol.*, 1948, 2, 95.

38. CLÉMENT G. — *Arch. Sc. Physiol.*, 1950, 4, 13.
39. CLÉMENT G. — *Physiologie, Pathologie, Chimie et Cytologie des foies gras*, 3^e partie, p. 261. Editions du C.N.R.S., Paris, 1954.
40. CLÉMENT J. — *Arch. Sc. Physiol.*, 1952, 6, 363.
41. CLÉMENT J. — *Arch. Sc. Physiol.*, 1953, 7, 19.
42. COMSA J. — *Ann. Endocrinol.*, 1956, 17, 777.
43. COMSA J., GROS C.M. — *Nature*, 1954, 173, 307.
44. CONIGLIO J.G., DARBY W.J., CATLETT M., STEWART R., STOCKELL A., HUDSON G.W. — *Am. J. Physiol.*, 1953, 172, 86.
45. CONIGLIO J.G., DARBY W.J., EFNER H., FLEMING J., HUDSON G.W. — *Am. J. Physiol.*, 1956, 184, 93.
46. CORNATZER W.E., DAVISON J.P., ENGELSTAD O.D., SIMONSON C. — *Radiation Research*, 1954, 1, 546.
47. DAY-ALBERT M. — *J. Natl. Cancer Inst.*, 1958, 20, 309 et 321.
48. DESCHIENS R., POIRIER M. — *C.R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 445.
49. DOUB H.P., BOLLIGER A., HARTMAN F.W. — *Radiology*, 1927, 8, 142.
50. DIXON K.C. — *Quart. J. Exper. Physiol.*, 1958, 143, 139.
51. DRILL V.A. — *Pharmacol. Reviews*, 1952, 4, 1.
52. DUNJIC A., MAISIN J., MALDAGUE P., MAISIN H. — *C.R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 587.
53. DUPLAN J.F. — *C.R. Acad. Sc.*, 1953, 236, 424.
54. EDELMANN A. — *Am. J. Physiol.*, 1951, 165, 57.
55. EDELMANN A. — *Fed. Proc.*, 1955, 14, 42.
56. ELLINGER F. — *Radiology*, 1945, 44, 125.
57. ELLINGER F. — *Radiology*, 1945, 44, 241.
58. ELLINGER F. — *Radiology*, 1947, 49, 238.
59. ELLINGER F. — *Radiology*, 1948, 50, 234.
60. ELLINGER F. — *Radiology*, 1950, 54, 90.
61. ENTENMAN C., WEINMAN E.O. — *Fed. Proc.*, 1952, 11, 44.
62. FABRICIUS-MÖLLER J. — *C.R. Soc. Biol.*, 1922, 87, 759.
63. FISHEL E. — *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1941, 71, 764.
64. FRIEDMAN N.B. — In Warren S., ed. — *Arch. Pathol.*, 1942, 34, 749.
65. GERSHON-COHEN J., HERMEL M.B., GRIFFITH J.Q. — *Radiology*, 1952, 58, 383.
66. GJESSING E.C., CHANUTIN A. — *Arch. Biochem.*, 1950, 27, 191.
67. GOODMAN R.D., LEWIS A.E., SHUCK E.A. — *Am. J. Physiol.*, 1952, 169, 242.
68. GORDON L.E., RUMMLER D., HAHNE H.J., MILLER C.P. — *J. Exper. Med.*, 1955, 102, 413.
69. GOULD R.G., LOTZ V., LILLY E.M. — *Fed. Proc.*, 1956, 15, 254.
70. GRAFFLIN A.L. — *Anat. Rec.*, 1940, 77, 473.
71. GRATTAN J.F., JENSEN H. — *J. Biol. Chem.*, 1940, 135, 511.
72. GREER M.A. — *Physiol. Reviews*, 1950, 30, 513.
73. GRIESBACH W.E., KENNEDY T.H., PURVES H.D. — *Brit. J. Exper. Pathol.*, 1941, 22, 249.
74. GRIESBACH W.E., PURVES H.D. — *Brit. J. Exper. Pathol.*, 1943, 24, 174.
75. HAHN P.F., JACKSON M.A., GOLDIE H. — *Science*, 1951, 114, 303.
76. HALEY T.J. — *Science*, 1950, 112, 333.
77. HALEY T.J. — *Science*, 1951, 114, 153.
78. HALPERN B.N., CUENDET A., MAY J.P. — *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1942, 82, 1020.
79. HANDLER P. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1949, 70, 70.
80. HARTROFT W.S. — *Anat. Rec.*, 1954, 119, 71.
81. HAUSBERGER F.X., RAMSAY A.J. — *Endocrinol.*, 1953, 53, 423.
82. HAYASHI T., MARUYAMA K. — *Fortschr. Geb. Röntgenstr.*, 1937, 55, 346.
83. HEINEKE H. — *Münch. med. Wochenschr.*, 1903, 50, 2090.
84. HERCUS C.E., PURVES H.D. — *J. Hyg.*, 1933, 33, 55.
85. HEVESY G. — *J. Chim. Phys.*, 1951, 48, 275.
86. HEVESY G. — *Symposium on Radiobiology*, p. 189. J.J. Nickson ed., J. Wiley and Sons, New-York, 1952.

87. HEWITT J.E., HAYES T.L., GOFMAN J.W., JONES H.B., PIERCE F.T. — *Am. J. Physiol.*, 1953, 172, 579.
88. HIEMSCH W. — *Strahlenther.*, 1951, 84, 255.
89. HIMSWORTH H.P., GLYNN L.E. — *Lancet*, 1944, 246, 457.
90. JACKSON K.L., RHODES R., ENTENMAN C. — *Radiation Research*, 1958, 8, 361.
91. KAPLAN H.S., BROWN M.B. — *J. Natl. Cancer Inst.*, 1952, 12, 765.
92. KENSLER C.J., LANGENMAN H. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1954, 85, 364.
93. KERIAKES J.G., PARR W.H., STORER J.B., KREBS A.T. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1954, 86, 153.
94. KIRSCHNER L.B., PROSSER C.L., QUÄSTLER H. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1949, 71, 463.
95. KOHN H.I. — *Am. J. Physiol.*, 1950, 162, 703.
96. KOHN H.I., KALLMAN R.F., BERDJIS C.C., DE OME K.B. — *Radiation Research*, 1957, 7, 407.
97. KORSON R., BOTKIN A.L. — *Endocrinol.*, 1954, 54, 225.
98. KRAUSE P., ZIEGLER K. — *Fortschr. Geb. Röntgenstr.*, 1906, 10, 126.
99. KRETCHMAR A.L., GOMBERG H.J., WEYANT D.E., BETHELL F.H., DUTY L.G. et MASSOTH C.F. — *Endocrinol.*, 1952, 51, 59.
100. LACASSAGNE A., LATTÈS J., LAVÉDAN J. — *J. Radiol. Electr.*, 1925, 9, 1 et 67.
101. LADEWIG P., BUEDING E. — *Schweiz. Ztschr. Pathol. Bakter.*, 1942, 5, 178.
102. LAMERTON L.F., ELSON L.A., CHRISTENSEN W.R. — *Brit. J. Radiol.*, 1953, 26, 510.
103. LEBLOND C.P., NGUYEN VAN THOAI, SEGAL G. — *C.R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 1557.
104. LEBLOND C.P., SEGAL G. — *Am. J. Roentgenol.*, 1942, 47, 302.
105. LE BRETON E. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1921, 3, 539.
106. LE BRETON E. — *C.R. Acad. Sc.*, 1954, 228, 2446.
107. LE BRETON E. — In Popják G. et Le Breton E. ed. *Biochemical Problems of Lipids*, p. 412. Butterworths Scientific Publications, London, 1956.
108. LEMELAND P. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1923, 5, 110.
109. LI H.M. — *Chinese J. Physiol.*, 1936, 10, 7.
110. LINSE P., HELBER E. — *Deutsch. Arch. klin. Med.*, 1905, 83, 479.
111. LONDON. — *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1903, 40, 523.
112. LORENZ E., JACOBSON L.O., HESTON W.E., SHIMKIN M., ESCHENBRENNER A.B., DERINGER M.K., DONIGER J. — In Zirkle R.E. ed. *National Nuclear Energy Series, Div. IV, vol. 22 B*, p. 24. Mc Graw Hill, New-York, 1954.
113. LOURAU M., LARTIGUE O. — *Experientia*, 1950, 6, 25.
114. LOURAU M., LARTIGUE O. — *J. de Physiol.*, 1951, 43, 593.
115. LOW-BEER A. — *Strahlenther.*, 1933, 46, 469.
116. LÜDIN M. — *Strahlenther.*, 1925, 19, 138.
117. MC CARRISON R. — *Indian J. Med. Research*, 1933, 20, 957.
118. MC DONALD R.E., JENSEN R.E., URRY H.C., PRICE P.B. — *Am. J. Roentgenol.*, 1955, 74, 889.
119. MAISIN J., MAISIN H., DUNJIC A. — *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 743.
120. MAISIN J., MAISIN H., DUNJIC A. — *Proc. Radiobiol. Symposium*. Liège, 1954. Bacq. Z.M. et Alexander P. eds. Butterworths, London, 1955.
121. MARBLE A., GRAFFLIN A.L., SMITH R.M. — *J. Biol. Chem.*, 1940, 134, 253.
122. MARINE D.E., BAUMANN E.J., CIPRA H. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1929, 26, 822.
123. MARUYAMA K. — *Fortschr. Geb. Röntgenstr.*, 1932, 46, 85.
124. MASON H.C., MASON B.T., MOOS W.S. — *Brit. J. Radiol.*, 1955, 28, 495.
125. MATEYKO G.M., EDELMANN A., CHARRIPER A., GORDON H.S. — *Am. J. Physiol.*, 1951, 167, 808.
126. MATEYKO G.M., EDELMANN A. — *Radiation Research*, 1954, 1, 470.
127. MAYER A., SCHAEFFER G. — *J. Physiol. Pathol. Gen.* 1913, 15, 534 et 773.
128. MAYER A., SCHAEFFER G. — *J. Physiol. Pathol. Gen.*, 1914, 16, 203.
129. MEERSEMAN F., PROUST R. — *Ann. Anat. Pathol.*, 1947, 17, 236.
130. MILBRADT W. — *Biochem. Zeits.*, 1930, 223, 278.
131. MILLER C.P., HAMMOND C.W., TOMPKINS M. — *Science*, 1950, 111, 540.
132. MILNE L. — *Deutsch. Arch. klin. Med.*, 1913, 109, 401.

133. MOREHOUSE M.G., SEARCY R.L. — *Science*, 1955, 22, 158.
134. MOREHOUSE M.G., SEARCY R.L. — *Radiation Research*, 1956, 4, 175.
135. MOTTRAM V.H. — *J. Physiol.*, 1909, 38, 281.
136. NORTH W., NIMMS L.F. — *Fed. Proc.*, 1949, 8, 119.
137. PERKINS E.H., MARCUS S. — *J. Immunol.*, 1957, 79, 300.
138. PETRÈN T. — *Morph. Jahrb.*, 1939, 83, 256.
139. PITTS G.C. — *Am. J. Physiol.*, 1956, 185, 41.
140. POHLE E.A., BUNTING C.H. — *Acta Radiol.*, 1932, 13, 117.
141. PORTER E.C. — *Radiology*, 1952, 58, 246.
142. QUASTLER H. — *Radiation Research*, 1954, 1, 470.
143. QUASTLER H., AUSTIN M.K., MILLER M. — *Radiation Research*, 1956, 5, 338.
144. QUASTLER H., LANZ P.E., KELLER M.E., OSBORNE J.W. — *Am. J. Physiol.*, 1951, 164, 546.
145. RAJEWSKY B. — *Strahlenther.*, 1956, 100, 5.
146. RAPPOPORT A.M., BOROWY Z.J., LOUGHEED W.M., LOTTO W.N. — *Anat. Rec.*, 1954, 119, 11.
147. REGAUD C., NOGIER T., LACASSAGNE A. — *Arch. Electr. Med.*, 1912, 20, 321.
148. REINHARD M.C., MIRAND E.A., GOLTZ H.L., HOFFMAN J.G. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1954, 85, 367.
149. RHOADES R.P. — In Bloom W., ed. National Nuclear Energy Series, Division IV, vol. 22 I, p. 541. Mc Graw Hill, New-York, 1948.
150. RICHARDSON K.C., YOUNG F.G. — *J. Physiol.*, 1938, 91, 352.
151. ROSS M.H., ELY J.O. — *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1951, 37, 163.
152. RUSS S., WRIGHT S., BULMAN H.A., CLARK L.H. — *Proc. Royal Soc. Med.*, 1930, 23, 1671.
153. SCHEFF G., HORNER E. — *Biochem. Zeitschr.*, 1932, 248, 181.
154. SCHERER E. — *Strahlenther.*, 1956, 100, 86.
155. SCHLUMBERGER H.G., VAZQUEZ J. — *Am. J. Pathol.*, 1954, 30, 1013.
156. SCHOLTZ. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1904, 3. In Seldin M.
157. SELDIN M. — *Fortschr. Geb. Röntgenstr.*, 1904, 7, 322.
158. SELYE H. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1946, 6, 117.
159. SHERMAN F.G., ALMEIDA A.B. — *Fed. Proc.*, 1955, 14, 139.
160. SILVERMANN M.S., GREENMAN V., CHIN P.H., BOND V.P. — *Radiation Research*, 1958, 8, 123.
161. SMITH F., BUDDINGTON W.G., GRENNAN M.M. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1952, 81, 140.
162. SMITH W.W., CHAPMAN W.H., ALDERMAN I.M. — *Am. J. Physiol.*, 1952, 169, 511.
163. SOMOGYI M. — *J. Biol. Chem.*, 1945, 160, 69.
164. STARUP U. — *Biochem. Zeitschr.*, 1934, 270, 74.
165. STRAUSS O., ROTHER J. — *Strahlenther.*, 1924, 18, 37.
166. STROUD A.N., GURIAN J.M., BRUES A.M., SUMMERS M.M. — *Radiation Research*, 1955, 2, 267.
167. SUPPLEE H., WEINMAN E.O., ENTENMAN C. — *Am. J. Physiol.*, 1956, 185, 583.
168. SWIFT M.N., TAKETA S.T., BOND V.P. — *Fed. Proc.*, 1954, 13, 523.
169. THIVOLLE L. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, 17, 1427.
170. THIVOLLE L. — *Bull. Biol. Pharm.*, 1938, 42, 378.
171. THIVOLLE L., WEISSKOPF T. — *Trav. Memb. Soc. Chim. Biol.*, 1943, 25, 1305.
172. TRIBONDEAU L., HUDELLET G. — *C.R. Soc. Biol.*, 1907, 62, 102.
173. TSUKAMOTO R. — *Strahlenther.*, 1924, 18, 320.
174. TSUZUKI M. — *Am. J. Roentgenol.*, 1926, 16, 134.
175. WARREN S., HOLT M.W., SOMMERS S.C. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, 77, 288.
176. WARREN S., WHIPPLE G.H. — *J. Exper. Med.*, 1922, 35, 187.
177. WEINMAN E.O., LERNER S.R., ENTENMAN C. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1956, 64, 164.
178. WILSON M.E., STOWELL R.E. — *J. Natl. Cancer Instit.*, 1953, 13, 1123.
179. YOUNG F.G. — *Biochem. J.*, 1945, 39, 515.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I. — Introduction et Historique	5
II. — Matériel et Méthodes	14
III. — Composition du foie de Cobaye normal	22
IV. — Action d'une irradiation totale à dose létale moyenne sur le foie de Cobaye	35
V. — Effet de la choline sur la surcharge lipidique résultant de l'irradiation totale en une séance	57
VI. — Effets de l'irradiation totale par doses fractionnées	63
VII. — Irradiation locale de la région hépatique	83
VIII. — Irradiation locale de la tête. Comparaison avec une irra- diation totale du corps par une même dose	91
IX. — Conséquences tardives de l'irradiation totale ou locale	105
X. — Résumé et conclusions générales	118
Bibliographie	123

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

**"Réactions immunologiques et résistance
à l'infection des mammifères irradiés"**

Vu et approuvé :

Paris, le 5 Mars 1959

Le doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS

Vu

et Permis d'Imprimer :

**Le Recteur de l'Académie
de Paris,**

Jean SARRAILH

IMPRIMERIE DERMONT
22, RUE DU FOUR
PARIS-6° 31.1200